



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101754970 B

(45) 授权公告日 2013. 07. 10

(21) 申请号 200880025005. 2

(22) 申请日 2008. 07. 09

(30) 优先权数据

0713865. 4 2007. 07. 17 GB

0724635. 8 2007. 12. 19 GB

61/008, 231 2007. 12. 19 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 01. 18

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2008/050555 2008. 07. 09

(87) PCT申请的公布数据

W02009/010785 EN 2009. 01. 22

(73) 专利权人 P. 安杰莱蒂分子生物学研究所

地址 意大利波梅齐亚

(72) 发明人 I · 孔特 J · 哈伯曼 A · C · 麦凯

F · 纳耶斯 M · de la R · 里科费雷拉

I · 斯坦斯费尔德

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 段晓玲 李炳爱

(51) Int. Cl.

C07D 513/16 (2006. 01)

C07D 515/16 (2006. 01)

A61K 31/407 (2006. 01)

A61K 31/12 (2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2008/075103 A1, 2008. 06. 26, 说明书第
25 页实施例 1- 第 64 页表 6.

W0 2006/046039 A2, 2006. 05. 04, 说明书第
1 页第 23 行 - 第 29 页表 1.

W0 2007/054741 A1, 2007. 05. 18, 说明书第
2 页第 8 行 - 第 48 页表 3.

W0 2007/029029 A2, 2007. 03. 15, 说明书第
1 页第 3 行 - 第 23 页实施例 5.

审查员 薛建强

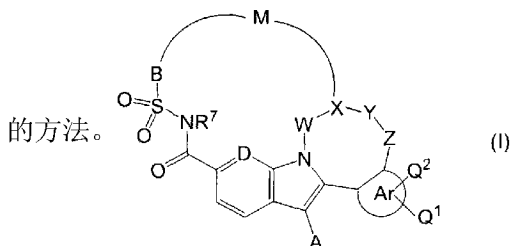
权利要求书 2 页 说明书 107 页

(54) 发明名称

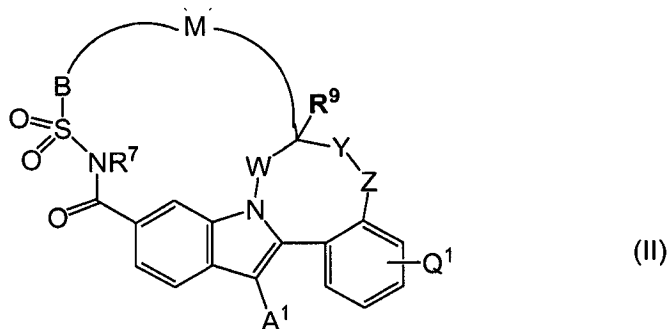
用于治疗丙型肝炎的大环吡啶衍生物

(57) 摘要

本发明提供一类可用作病毒蛋白酶抑制剂,特别是丙型肝炎病毒 (HCV) NS3 蛋白酶抑制剂的式 (I) 的大环化合物,其中 R^7 、A、Ar、B、D、F、M、 Q^1 、 Q^2 、W、X、Y 和 Z 如说明书所定义。还提供了这类大环化合物的合成方法和用于治疗或预防 HCV 感染



1. 式 (II) 的化合物及其可药用盐：



其中 Q^1 是氢；

A^1 是环己基或环戊基；

W 是 CH_2 ；

Y 是 CH_2 ；

Z 是键、 $C=O$ 、 O 、 $S(O)_{0-2}-(CR^{10}R^{11})-(CR^{12}R^{13})_{0-1}$ 或 NR^{10} ；

R^9 是氢、氟或羟基；

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 各自独立地选自氢、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 $C(O)C_{1-6}$ 烷基、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子或基团 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、NH 或 NC_{1-4} 烷基的具有 4 至 7 个环原子的杂脂族环、 $(CH_2)_{0-3}NR^{16}R^{17}$ ，或 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 各自独立地选自 $C(O)(CH_2)_{0-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $NR^1C(O)(CH_2)_{0-3}NR^{16}R^{17}$ ，其中 R^1 是氢或 C_{1-4} 烷基， $O(CH_2)_{1-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $S(O)_{0-2}(CH_2)_{0-3}NR^{16}R^{17}$ 和 $C(O)(CH_2)_{0-3}OR^{16}$ ；或 R^{10} 和 R^9 之一连接到 R^{20} 或 R^{21} 上以形成 4-10 元碳环，其中所述环任选被卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代；或者，当 Z 是 $-CR^{10}R^{11}-$ 或 NR^{10} 时， R^{10} 连接到 R^9 上以形成任选被 C_{1-4} 烷基取代的 $-(CH_2)_{1-4}$ 基团；或 R^9 与连接基 M 的原子连接以形成具有 4-7 个环原子的脂族环，所述脂族环任选含有一个或两个选自 O、N 或 S 的杂原子或基团 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、NH 或 NC_{1-4} 烷基；

R^{16} 和 R^{17} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 $(CH_2)_{0-4}NR^{18}R^{19}$ ；或 R^{16} 、 R^{17} 和与它们相连的氮原子形成具有 4 至 7 个环原子的杂脂族环，该环可任选含有 1 或 2 个或更多个选自 O 或 S 的杂原子或基团 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、NH 或 NC_{1-4} 烷基，且该环任选被卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代；

R^{18} 和 R^{19} 独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基；或 R^{18} 、 R^{19} 和与它们相连的氮原子形成具有 4 至 7 个环原子的杂脂族环，该环可任选含有 1 或 2 个或更多个选自 O 或 S 的杂原子或基团 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、NH 或 NC_{1-4} 烷基，且该环任选被卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代；

R^7 是氢；

B 是 $N(R^{20})-$ 且 R^{20} 是氢、任选被 1-3 个氟取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 $(CH_2)_{0-3}C_{3-6}$ 环烷基、 $(CH_2)_{1-3}OH$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 $C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $(CH_2)_{0-3}$ 芳基、 $(CH_2)_{0-3}$ 杂芳基、 $(CH_2)_{1-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $C(O)(CH_2)_{1-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $S(O)_{0-2}(CH_2)_{1-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $C(O)(CH_2)_{1-3}OR^{16}$ 、 $(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{0-3}$ 芳基，或 R^{20} 连接到 R^{10} 和 R^9 之一上以形成如前文所述的具有 4 至 10 个原子的环，或 R^{20} 与一个 R^{21} 基团可以连接形成任选被 C_{1-2} 烷基取代的 $-(CH_2)_{1-3}$ 基团；

且 M 是任选被一个或两个基团 R^{21} 取代的 C_{3-7} 亚烷基或 C_{3-7} 亚烯基，其可以是在相同碳原子上的取代基，其中 R^{21} 是卤素、任选被 1-3 个氟取代的 C_{1-4} 烷基、 $(CH_2)_{0-3}C_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_{0-3}$ 芳基、 $(CH_2)_{0-3}$ 杂芳基、氧代或 $(CH_2)_{0-3}NR^{16}R^{17}$ ，或 R^{21} 连接到 R^{10} 和 R^9 之一上以形成如

前文所述的具有 4 至 10 个原子的环,或 R^{20} 与一个 R^{21} 基团可以连接形成如前文所述的任选被 C_{1-2} 烷基取代的 $-(CH_2)_{1-3}$ 基团;且 C_{3-7} 亚烷基或 C_{3-7} 亚烯基中的 1、2 或 3 个碳原子任选被 O、 NR^{22} 、S、SO、 SO_2 、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基或吡咯烷基替代;

且基团 R^{22} 独立地为氢、任选被 1-3 个氟取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 $(CH_2)_{0-3}C_{3-6}$ 环烷基、 $(CH_2)_{1-3}OH$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 $C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $(CH_2)_{0-3}$ 芳基、 $(CH_2)_{0-3}$ 杂芳基、 $(CH_2)_{1-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $C(O)(CH_2)_{1-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $(CH_2)_{1-3}C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $S(O)_{0-2}(CH_2)_{1-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $C(O)(CH_2)_{1-3}OR^{16}$ 、 $(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{0-3}$ 芳基,或在 C_{3-7} 亚烷基或 C_{3-7} 亚烯基中的 1、2 或 3 个碳原子被 NR^{22} 替代的情况下,则 R^{20} 和 R^{22} 基团可以连接形成任选被 C_{1-2} 烷基取代的 $-(CH_2)_{1-3}$ 基团;

其中所述芳基是苯基或萘基;

其中所述杂芳基是指含有 1 至 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5- 至 10- 元杂芳环体系。

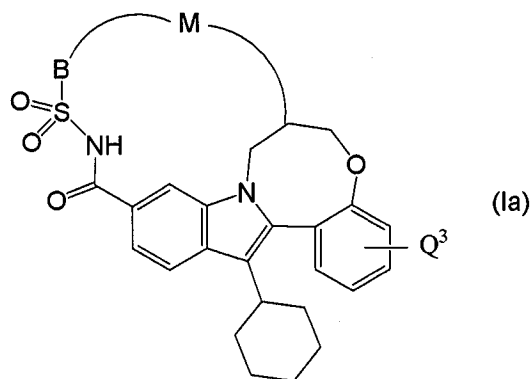
2. 根据权利要求 1 的化合物,其中 R^9 是氢。

3. 根据权利要求 1 的化合物,其中 A^1 是环己基。

4. 根据权利要求 1 或 2 的化合物,其中 Z 是 O、 NCH_3 或 CH_2 。

5. 根据权利要求 1 或 2 的化合物,其中 Z 是 O。

6. 根据权利要求 1 或 2 的化合物,其具有式 (Ia) :



或其可药用盐,其中 M 和 B 如对式 (I) 所定义,且 Q^3 是氢。

7. 根据权利要求 1 或 2 的化合物,其中 R^{20} 是氢、甲基,或 R^{20} 与一个 R^{21} 基团或 R^{20} 与 R^{22} 可以连接形成 $-(CH_2)_2-$ 基团。

8. 根据权利要求 1 或 2 的化合物,其中 M 是任选被甲基或偕二甲基或偕二氟取代的 C_{3-7} 亚烷基,且其中 C_{3-7} 亚烷基中的一个或两个碳原子被 O 或 NR^{22} 替代,其中 R^{22} 是氢、 C_{1-4} 烷基、 $(CH_2)C_{3-6}$ 环烷基、 $(CH_2)_2OH$ 、 CH_2 苯基、 CH_2 吡啶基、 $(CH_2)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $C(O)CH_2NR^{16}R^{17}$ 或 $(CH_2)_2OCH_2$ 苯基,其中 R^{16} 和 R^{17} 各自是氢或 C_{1-4} 烷基,或 R^{16} 和 R^{17} 连接形成含有 4 至 7 个环成员的含氮杂脂族环。

9. 根据权利要求 1 或 2 的化合物,其中 M 是任选如权利要求 1 或 2 所定义的被取代的具有 6 或 7 个选自碳、氮和氧的原子的链,所述原子中至少一个是氮,任选所述原子之一是氮或氧,其余为碳。

10. 药物组合物,其包含与可药用载体混合的根据权利要求 1-9 中任一项的化合物。

11. 根据权利要求 1-9 中任一项的化合物在制备用于抑制丙型肝炎病毒聚合酶和 / 或治疗或预防由丙型肝炎病毒引起的疾病的药物中的用途。

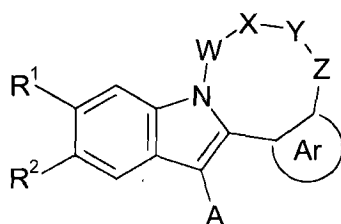
用于治疗丙型肝炎的大环吡啶生物

[0001] 本发明涉及大环吡啶化合物,涉及含有它们的药物组合物,涉及它们在丙型肝炎感染的预防和治疗中的用途,并涉及制备此类化合物和组合物的方法。

[0002] 丙型肝炎 (HCV) 是病毒感染引起的。至今对 HCV 感染尚无适当治疗方法,但在哺乳动物体内,特别是人体内抑制其 RNA 聚合酶被认为是有益的。

[0003] 公开的国际申请 W02006/046030 和 W02006/046039 (均为 Istituto Di Ricerche Di Biologia Molecolare P. Angeletti SpA) 公开了可用于治疗或预防丙型肝炎病毒感染的某些四环吡啶衍生物:

[0004]

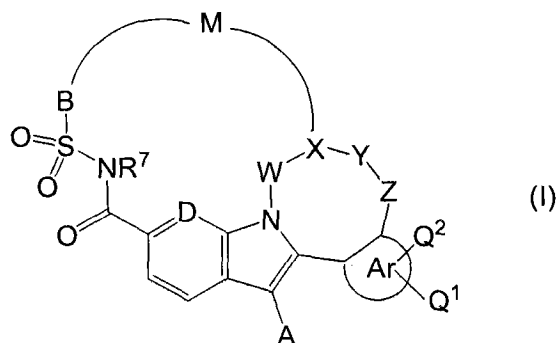


[0005] 其中 R^1 、 R^2 、A、Ar、W、X、Y 和 Z 定义在该文中。公开的国际申请 W02007/029029 和 W02007/054741 (均为 Istituto Di Ricerche Di Biologia Molecolare P. Angeletti SpA) 公开了可用于治疗或预防丙型肝炎病毒感染的结构相关的四环吡啶衍生物。

[0006] 我们现在已经发现了一类可用于治疗或预防丙型肝炎病毒感染的大环吡啶衍生物。

[0007] 由此,本发明提供式 (I) 的化合物及其可药用盐:

[0008]



[0009] 其中 Ar 是含有至少一个芳环的部分并具有任选含有 1、2 或 3 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5、6、9 或 10 个环原子, Q^1 是氢、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、杂芳基、 $CONR^aR^b$ 、 $(CH_2)_{0-3}NR^aR^b$ 、 $O(CH_2)_{1-3}NR^aR^b$ 、 $O(CH_2)_{0-3}CONR^aR^b$ 、 $O(CH_2)_{0-3}$ 芳基、 $O(CH_2)_{0-3}$ 杂芳基、 $O(CR^eR^f)$ 芳基、 $O(CR^eR^f)$ 杂芳基或 $OCHR^eR^d$; R^a 和 R^b 各自独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基和 $C(O)C_{1-4}$ 烷基;或 R^a 、 R^b 和与它们相连的氮原子形成具有 4 至 7 个环原子的杂脂族环,其中所述环任选被卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代; R^c 和 R^d 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基;或 R^c 与 R^d 通过选自 N、O 和 S 的杂原子连接形成具有 4 至 7 个环原子的杂脂族环,其中所述环任选被卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代;且其中所述烷基、烷氧基和芳基任选被卤素或羟基取代; R^e 是氢或 C_{1-6} 烷基; R^f 是氢、 C_{1-6} 烷基; Q^2 是氢、卤素、羟基、 C_{1-4} 烷

基或 C_{1-4} 烷氧基,其中所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基任选被卤素或羟基取代;或 Q^1 和 Q^2 可以通过键或选自 N、O 和 S 的杂原子连接形成具有 4 至 7 个原子的环,其中所述环任选被卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代;

[0010] A 是 C_{3-6} 烷基或 C_{2-6} 链烯基,或 A 是具有 3 至 8 个环原子的非芳族环,其中所述环可以含有双键和 / 或可以含有 O、S、SO、SO₂ 或 NH 部分,或 A 是具有 4 至 8 个环原子的非芳族双环部分,且 A 任选被卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代;

[0011] D 是 N 或 CR^8 ; R^8 是氢、氟、氯、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基或 C_{1-4} 烷氧基,其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基和 C_{1-4} 烷氧基任选被羟基或氟取代;

[0012] W 是键、 $C=O$ 、O、 $S(O)_{0-2}$ 或 $-(CR^{10}R^{11})-(CR^{12}R^{13})_{0-1}-$;

[0013] Y 是键、 $C=O$ 、O、 $-CR^{14}R^{15}-$ 或 NR^{14} ;

[0014] Z 是键、 $C=O$ 、O、 $S(O)_{0-2}$ 、 $-(CR^{10}R^{11})-(CR^{12}R^{13})_{0-1}-$ 或 NR^{10} ;

[0015] 且 W、Y 和 Z 中无一、有一个或两个是键;

[0016] X 是 $-C(R^9)-$ 或 N;

[0017] R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自独立地选自氢、羟基、氟、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 $C(O)C_{1-6}$ 烷基、具有 4 至 7 个环原子的杂脂族环,该环可以含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子或基团 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、NH 或 NC_{1-4} 烷基 $(CH_2)_{0-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $C(O)(CH_2)_{0-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $NHC(O)(CH_2)_{0-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $O(CH_2)_{1-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $S(O)_{0-2}(CH_2)_{0-3}NR^{16}R^{17}$ 和 $C(O)(CH_2)_{0-3}OR^{16}$;或 R^{10} 、 R^{14} 和 R^9 之一连接到 R^{20} 或 R^{21} 上以形成具有 4 至 10 个原子的环,其中所述环任选被卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代;或者,当 X 是 $-CR^9-$ 且 Z 是 $-CR^{10}R^{11}-$ 或 NR^{10} 时, R^{10} 连接到 R^9 上以形成任选被 C_{1-4} 烷基取代的 $-(CH_2)_{1-4}-$ 基团;或当 X 是 $-CR^9-$ 时, R^9 与连接基 M 的原子连接形成具有 4-7 个环原子的脂族环,所述脂族环任选含有一个或两个选自 O、N 或 S 的杂原子或基团 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、NH 或 NC_{1-4} 烷基;

[0018] R^{16} 和 R^{17} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 $(CH_2)_{0-4}NR^{18}R^{19}$;或 R^{16} 、 R^{17} 和与它们相连的氮原子形成具有 4 至 7 个环原子的杂脂族环,该环可任选含有 1 或 2 或更多个选自 O 或 S 的杂原子或基团 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、NH 或 NC_{1-4} 烷基,且该环任选被卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代;

[0019] R^{18} 和 R^{19} 独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基;或 R^{18} 、 R^{19} 和与它们相连的氮原子形成具有 4 至 7 个环原子的杂脂族环,该环可任选含有 1 或 2 或更多个选自 O 或 S 的杂原子或基团 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、NH 或 NC_{1-4} 烷基,且该环任选被卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代;

[0020] R^7 是氢或 C_{1-6} 烷基;

[0021] B 是 $N(R^{20})-$ 且 M 是任选被 R^{21} 取代的 C_{3-7} 亚烷基或 C_{3-7} 亚烯基,其中该 C_{3-7} 亚烷基或 C_{3-7} 亚烯基中的 1 或 2 个碳原子任选被 O、 NR^{22} 、S、SO、SO₂、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基或吡咯烷基替代,其中 R^{20} 和 R^{22} 各自独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 $(CH_2)_{0-3}C_{3-6}$ 环烷基、 $(CH_2)_{1-3}OH$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 $C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $(CH_2)_{0-3}$ 芳基、 $(CH_2)_{0-3}Het$ 、 $(CH_2)_{0-3}$ 杂芳基、 $(CH_2)_{1-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $C(O)(CH_2)_{1-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $S(O)_{0-2}(CH_2)_{1-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $C(O)(CH_2)_{1-3}OR^{16}$ 、 $(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{0-3}$ 芳基,或 R^{20} 连接到 R^{10} 、 R^{14} 和 R^9 之一上以形成如前文所述的具有 4 至 10 个原子的环;或在 C_{3-7} 亚烷基或 C_{3-7} 亚烯基中的 1 或 2 个碳原子被 NR^{22} 替代的情况下,则 R^{20} 和 R^{22} 基团可以连接形成任选被 C_{1-2} 烷基取代的 $-(CH_2)_{1-3}-$ 基团,其中 R^{21} 是卤素、 C_{1-4} 烷基、 $(CH_2)_{0-3}C_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_{0-3}$ 芳基、 $(CH_2)_{0-3}$ 杂芳基、 $(CH_2)_{0-3}Het$ 、氧代或 $(CH_2)_{0-3}NR^{16}R^{17}$,或 R^{21} 连接到 R^{10} 、 R^{14} 和 R^9 之一上以形成

如前文所述的具有 4 至 10 个原子的环。

[0022] 在本发明的一个实施方案中, Ar 是任选含有 1、2 或 3 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的五元或六元芳环, 且该环任选被如前文定义的基团 Q^1 和 Q^2 取代。

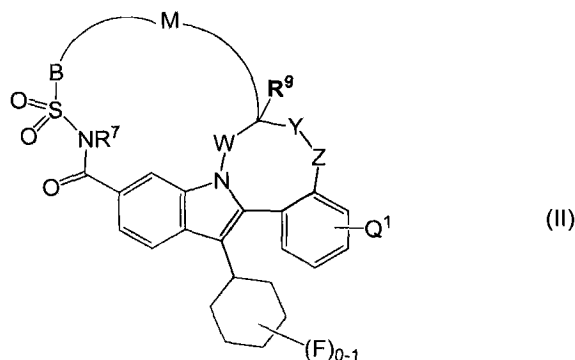
[0023] 优选地, Ar 是任选含有 1 或 2 个独立地选自 N、O 或 S 的杂原子的五元或六元芳环, 如苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、呋喃基、吡唑基、咪唑基和噻吩基, 该环任选被如前文定义的基团 Q^1 和 Q^2 取代。更优选地, Ar 是苯基、吡啶基或呋喃基, 特别是苯基, 任选被如前文定义的基团 Q^1 和 Q^2 取代。

[0024] 合适地, A 是未取代的, 或被氟、氯、甲基或甲氧基, 特别是氟取代。更合适地, A 是未取代的或被氟取代。合适的 A 基团的实例包括环己基、环戊基和氟代环己基, 尤其是 2-氟代环己基。A 优选是环己基。

[0025] 在进一步的实施方案中, D 是 CR^8 , 其中 R^8 如前文所定义。 R^8 优选是氢或 C_{1-4} 烷基。 R^8 更优选是氢。

[0026] 在一个优选实施方案中, 本发明提供式 (II) 的化合物及其可药用盐:

[0027]



[0028] 其中 Q^1 是氢、卤素、羟基、基团 $(O)_{0-1}(CR^8R^h)_{0-4}R^i$, 其中 R^8 是氢或 C_{1-6} 烷基; R^h 是氢或 C_{1-6} 烷基; 且 R^i 是氢、任选被 C_{3-6} 环烷基取代的 C_{1-5} 烷基, 或 R^i 是芳基、 C_{1-6} 烷氧基、杂芳基或任选被卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代的 4-、5-、6- 或 7- 元杂脂族环, 或基团 NR^jR^k 或 $CONR^jR^k$, 其中 R^j 和 R^k 各自独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基和 $C(O)C_{1-4}$ 烷基; 或 R^j 、 R^k 和与它们相连的氮原子形成任选被卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代的具有 4 至 7 个环原子的杂脂族环; 且其中所述烷基、烷氧基、杂芳基和芳基任选被卤素或羟基取代;

[0029] A^1 是环己基、环戊基或氟代环己基, 尤其是 2-氟代环己基;

[0030] W 是键、 $C=O$ 、O、 $S(O)_{0-2}$ 或 $-(CR^{10}R^{11})-(CR^{12}R^{13})_{0-1}-$;

[0031] Y 是键、 $C=O$ 、O、 $-CR^{14}R^{15}-$ 或 NR^{14} ;

[0032] Z 是键、 $C=O$ 、O、 $S(O)_{0-2}$ 、 $-(CR^{10}R^{11})-(CR^{12}R^{13})_{0-1}-$ 或 NR^{10} ;

[0033] 且 W、Y 和 Z 中无一、有一个或二个是键;

[0034] R^9 是键、氢、氟或羟基;

[0035] R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自独立地选自氢、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 $C(O)C_{1-6}$ 烷基、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子或基团 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、NH 或 NC_{1-4} 烷基的具有 4 至 7 个环原子的杂脂族环、 $(CH_2)_{0-3}NR^{16}R^{17}$, 或 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自独立地选自 $(CH_2)_{0-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $C(O)(CH_2)_{0-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $NR^1C(O)(CH_2)_{0-3}NR^{16}R^{17}$, 其中 R^1 是氢或 C_{1-4} 烷基, 如甲基, $O(CH_2)_{1-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $S(O)_{0-2}(CH_2)_{0-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $C(O)(CH_2)_{0-3}OR^{16}$ 和 $NMeC(O)(CH_2)_{0-3}NR^{16}R^{17}$; 或 R^{10} 、 R^{14} 和 R^9 之一连接到 R^{20} 或 R^{21} 上以形成 4-10 元碳环, 其中所述环任选被卤素、羟基、 C_{1-4}

烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代；或者，当 Z 是 $-CR^{10}R^{11}-$ 或 NR^{10} 时， R^{10} 连接到 R^9 上以形成任选被 C_{1-4} 烷基取代的 $-(CH_2)_{1-4}$ 基团；或 R^9 与连接基 M 的原子连接形成具有 4-7 个环原子的脂族环，所述脂族环任选含有一个或两个选自 O、N 或 S 的杂原子或基团 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、NH 或 NC_{1-4} 烷基；

[0036] R^{16} 和 R^{17} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 $(CH_2)_{0-4}NR^{18}R^{19}$ ；或 R^{16} 、 R^{17} 和与它们相连的氮原子形成具有 4 至 7 个环原子的杂脂族环，该环可任选含有 1 或 2 个或多个选自 O 或 S 的杂原子或基团 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、NH 或 NC_{1-4} 烷基，且该环任选被卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代；

[0037] R^{18} 和 R^{19} 独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基；或 R^{18} 、 R^{19} 和与它们相连的氮原子形成具有 4 至 7 个环原子的杂脂族环，该环可任选含有 1 或 2 个或多个选自 O 或 S 的杂原子或基团 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、NH 或 NC_{1-4} 烷基，且该环任选被卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代；

[0038] R^7 是氢或 C^{1-6} 烷基；

[0039] B 是 $N(R^{20})-$ 且 R^{20} 是氢、任选被 1-3 个氟取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 $(CH_2)_{0-3}C_{3-6}$ 环烷基、 $(CH_2)_{1-3}OH$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 $C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $(CH_2)_{0-3}$ 芳基、 $(CH_2)_{0-3}Het$ 、 $(CH_2)_{0-3}$ 杂芳基、 $(CH_2)_{1-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $C(O)(CH_2)_{1-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $S(O)_{0-2}(CH_2)_{1-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $C(O)(CH_2)_{1-3}OR^{16}$ 、 $(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{0-3}$ 芳基，或 R^{20} 连接到 R^{10} 、 R^{14} 和 R^9 之一上以形成如前文所述的具有 4 至 10 个原子的环，或 R^{20} 与一个 R^{21} 基团可以连接形成任选被 C_{1-2} 烷基取代的 $-(CH_2)_{1-3}$ 基团；

[0040] 且 M 是任选被一个或两个基团 R^{21} 取代的 C_{3-7} 亚烷基或 C_{3-7} 亚烯基，其可以是在相同碳原子上的取代基，其中 R^{21} 是卤素、任选被 1-3 个氟取代的 C_{1-4} 烷基、 $(CH_2)_{0-3}C_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_{0-3}$ 芳基、 $(CH_2)_{0-3}$ 杂芳基、 $(CH_2)_{0-3}Het$ 、氧代或 $(CH_2)_{0-3}NR^{16}R^{17}$ ，或 R^{21} 连接到 R^{10} 、 R^{14} 和 R^9 之一上以形成如前文所述的具有 4 至 10 个原子的环，或 R^{20} 与一个 R^{21} 基团可以连接形成如前文所述的任选被 C_{1-2} 烷基取代的 $-(CH_2)_{1-3}$ 基团；且 C_{3-7} 亚烷基或 C_{3-7} 亚烯基中的 1、2 或 3 个碳原子任选被 O、 NR^{22} 、S、 SO 、 SO_2 、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基或吡咯烷基替代；

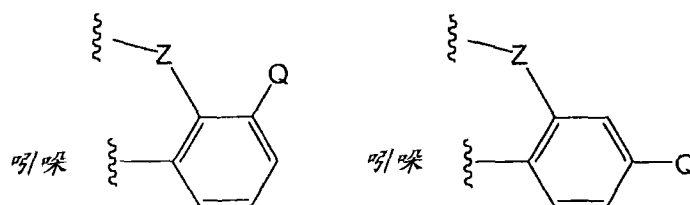
[0041] 且各基团 R^{22} 独立地为氢、任选被 1-3 个氟取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 $(CH_2)_{0-3}C_{3-6}$ 环烷基、 $(CH_2)_{1-3}OH$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 $C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $(CH_2)_{0-3}$ 芳基、 $(CH_2)_{0-3}Het$ 、 $(CH_2)_{0-3}$ 杂芳基、 $(CH_2)_{1-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $C(O)(CH_2)_{1-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $(CH_2)_{1-3}C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $S(O)_{0-2}(CH_2)_{1-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $C(O)(CH_2)_{1-3}OR^{16}$ 、 $(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{0-4}$ 芳基，或在 C_{3-7} 亚烷基或 C_{3-7} 亚烯基中的 1、2 或 3 个碳原子被 NR^{22} 替代的情况下，则 R^{20} 和 R^{22} 基团可以连接形成任选被 C_{1-2} 烷基取代的 $-(CH_2)_{1-3}$ 基团。

[0042] 优选地， Q^1 是氢、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 $O_{0-1}(CH_2)_{0-3}R^{23}$ ，其中 R^{23} 是 5- 或 6- 元杂脂族环，如吡咯烷或哌啶，或杂芳基，如吡啶基。更优选地， Q^1 是氢、 $O-CH_2-(2-吡啶基)$ 、 $O-CH_2CH_2-(1-吡咯烷)$ 、卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基。最优选地， Q^1 是氢、 $O-CH_2-(2-吡啶基)$ 、 $O-CH_2CH_2-(1-吡咯烷)$ 、氟、氯、甲基或甲氧基。当 Q^1 基团不是氢时， Q^1 基团的合适实例是 $O-CH_2-(2-吡啶基)$ 、 $O-CH_2CH_2-(1-吡咯烷)$ 、甲氧基、甲基和氟。

[0043] 优选地， Q^2 是氢。

[0044] 当基团 Q 不是氢时，优选的 Q 位置的实例是：

[0045]



[0046] 优选地, R^7 是氢。

[0047] 优选地, R^9 是氢。

[0048] 优选地, A^1 是环己基。

[0049] 合适地, R^{20} 是氢、任选被 1-3 个氟取代的 C_{1-6} 烷基, 或 R^{20} 与一个 R^{21} 基团或 R^{20} 与 R^{22} 可以连接形成任选被 C_{1-2} 烷基取代的 $-(CH_2)_{1-3}$ 基团。更合适地, R^{20} 是甲基, 或 R^{20} 与一个 R^{21} 基团或 R^{20} 与 R^{22} 可以连接形成 $-(CH_2)_2-$ 基团。

[0050] 优选地, R^{20} 是甲基。

[0051] 在进一步的实施方案中, W 是键、 $C=O$ 或 $-(CR^{10}R^{11})-(CR^{12}R^{13})_{0-1}-$, 其中 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 如前文定义。优选地, W 是 $-(CR^{10}R^{11})-(CR^{12}R^{13})_{0-1}-$ 。更优选地, W 是 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ 。最优选地, W 是 $-CH_2-$ 。

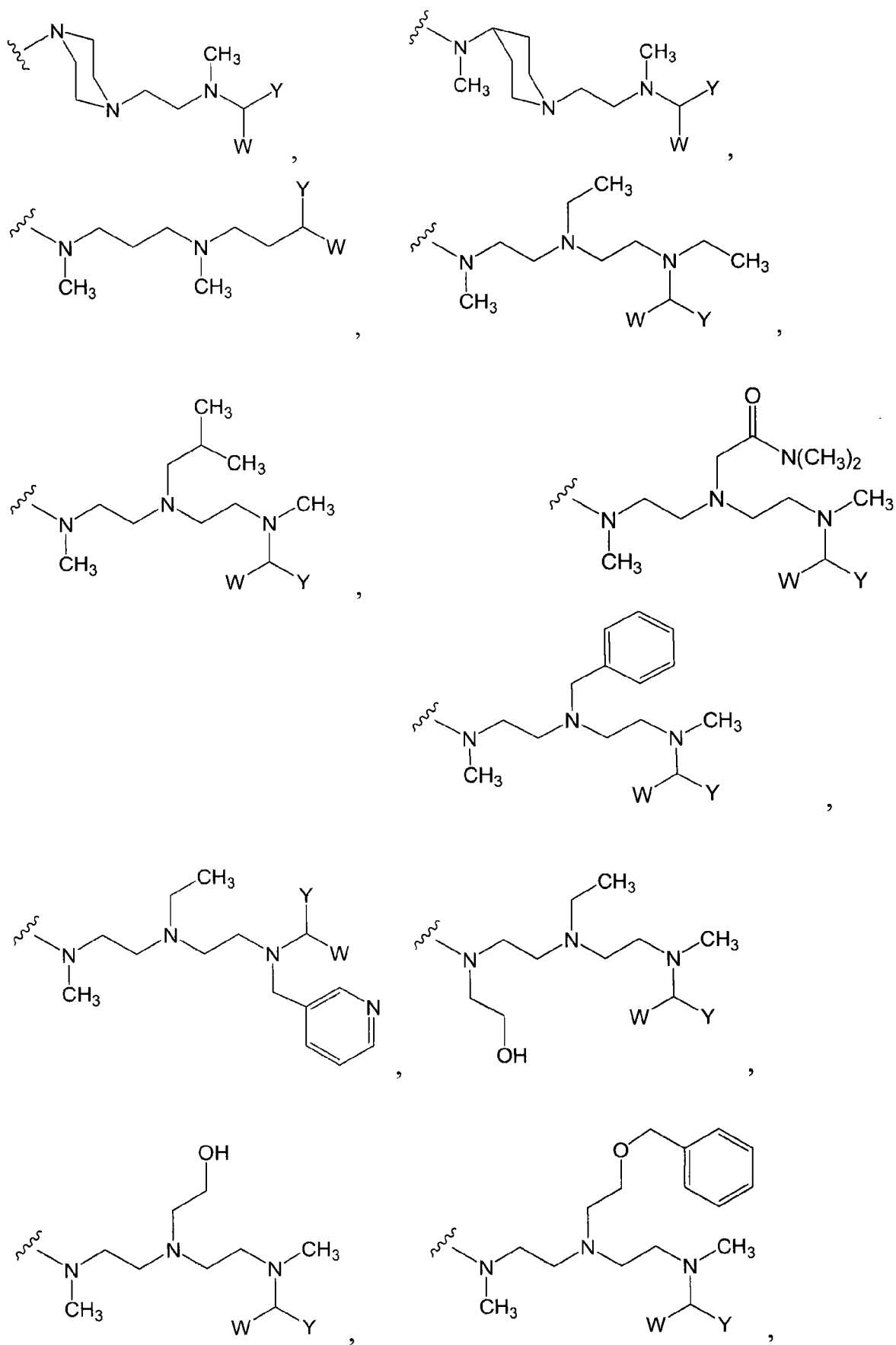
[0052] 在进一步的实施方案中, Z 是键、 $C=O$ 、 O 、 $-(CR^{10}R^{11})-(CR^{12}R^{13})_{0-1}-$ 或 NR^{10} , 其中 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 如前文定义。优选地, Z 是键、 O 或 $-(CR^{10}R^{11})-(CR^{12}R^{13})_{0-1}-$ 。更优选地, Z 是键、 O 、 $-CH_2-$ 或 $NR^{10}-$, 其中 R^{10} 如前文定义。优选地, R^{10} 是甲基。最优选地, Z 是 O 。Z 基团的合适的实例是 O 、 NCH_3 和 CH_2 。

[0053] 在进一步的实施方案中, Y 是键、 $C=O$ 、 O 、 $-CR^{14}R^{15}-$ 或 NR^{14} , 其中 R^{14} 和 R^{15} 如前文定义。优选地, Y 是 $C=O$ 、 O 、 $CR^{14}R^{15}$ 或 $-NR^{14}$ 。更优选地, Y 是 O 、 $-CR^{14}R^{15}-$ 或 NR^{14} 。最优选地, Y 是 $-CH_2-$ 、 NH 、 $N(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $NCH_2CH_2N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 或 $NC(O)(CH_2)_{1-2}N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 。Y 尤其是 $-CH_2-$ 、 NH 、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $N(CH_2)_2N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 或 $NC(O)CH_2N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 。Y 更尤其是 $-CH_2-$ 、 NCH_3 或 $N(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 。Y 最尤其是 $-CH_2-$ 。Y 基团的合适的实例是 CH_2 和键。

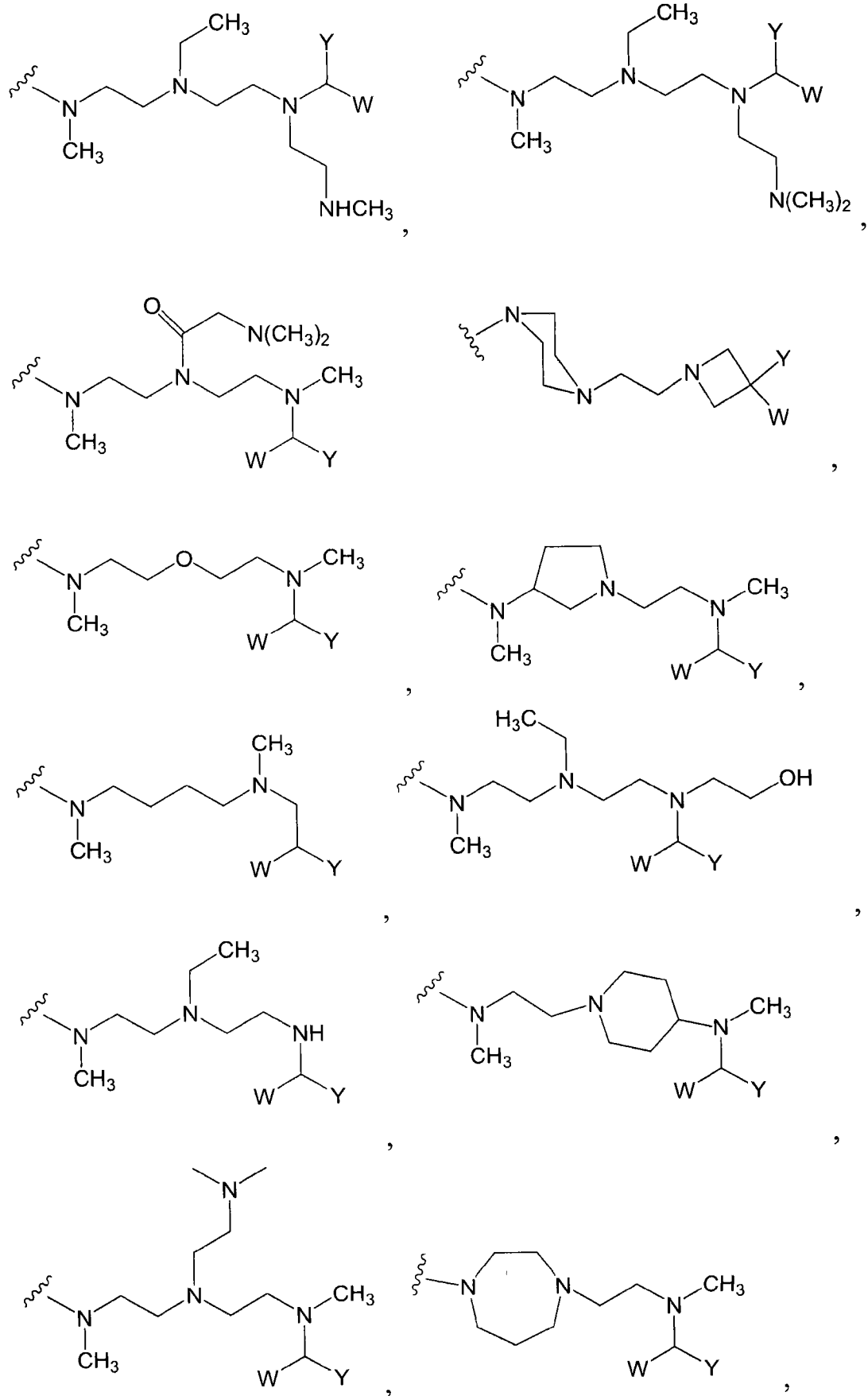
[0054] 在进一步的实施方案中, M 是任选被一个或两个卤素 (如氟)、 C_{1-4} 烷基或氧取代的 C_{3-7} 亚烷基, 且其中 C_{3-7} 亚烷基中的一个或两个碳原子任选被 O 、 NR^{22} 、 S 、 SO 或 SO_2 替代, 其中 R^{22} 如前文定义。优选地, M 是任选被一个或两个卤素 (如氟)、 C_{1-4} 烷基 (如甲基) 或氧取代的 C_{3-7} 亚烷基, 且其中 C_{3-7} 亚烷基中的一个或两个碳原子任选被 O 、 NR^{22} 、 S 、 SO 或 SO_2 替代, 其中 R^{22} 是氢、任选被一个、两个或三个氟取代的 C_{1-6} 烷基、 $(CH_2)_{0-3}C_{3-6}$ 环烷基、 $(CH_2)_{1-3}OH$ 、 $(CH_2)_{0-3}$ 芳基、 $(CH_2)_{0-3}$ 杂芳基如吡唑基、 $(CH_2)_{1-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $C(O)(CH_2)_{1-3}NR^{16}R^{17}$ 、 $(CH_2)_{1-3}C(O)NR^{16}R^{17}$ 或 $(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{0-3}$ 芳基, 其中 R^{16} 和 R^{17} 如前文定义。更优选地, M 是任选被甲基或偕二甲基或偕二氟取代的 C_{3-7} 亚烷基, 且其中 C_{3-7} 亚烷基中的一个或两个碳原子被 O 或 NR^{22} 替代, 其中 R^{22} 是氢、 C_{1-4} 烷基、 $(CH_2)C_{3-6}$ 环烷基、 $(CH_2)_2OH$ 、 CH_2 苯基、 CH_2 吡啶基、 $(CH_2)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $C(O)CH_2NR^{16}R^{17}$ 、 $CH_2C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 (CH_2) 吡唑基、 $(CH_2)_2F$ 或 $(CH_2)_2OCH_2$ 苯基, 其中 R^{16} 和 R^{17} 各自是氢或 C_{1-4} 烷基, 或 R^{16} 和 R^{17} 连接形成含有 4 至 7 个环成员的含氮杂脂族环。 M 优选是任选如前文所述被取代的具有 6 或 7 个选自碳、氮和氧的原子的链, 所述原子中至少一个是氮, 且所述原子中任选一个是氮或氧, 其余为碳。在本发明的一个实施方案中, 该链中有氮原子, 来自 B 的两个原子和与 X 相邻的氮或氧原子, 其它原子是碳。

[0055] 合适的 B-M-X 组合 (其中 X 是 $-CR^9-$) 的实例是:

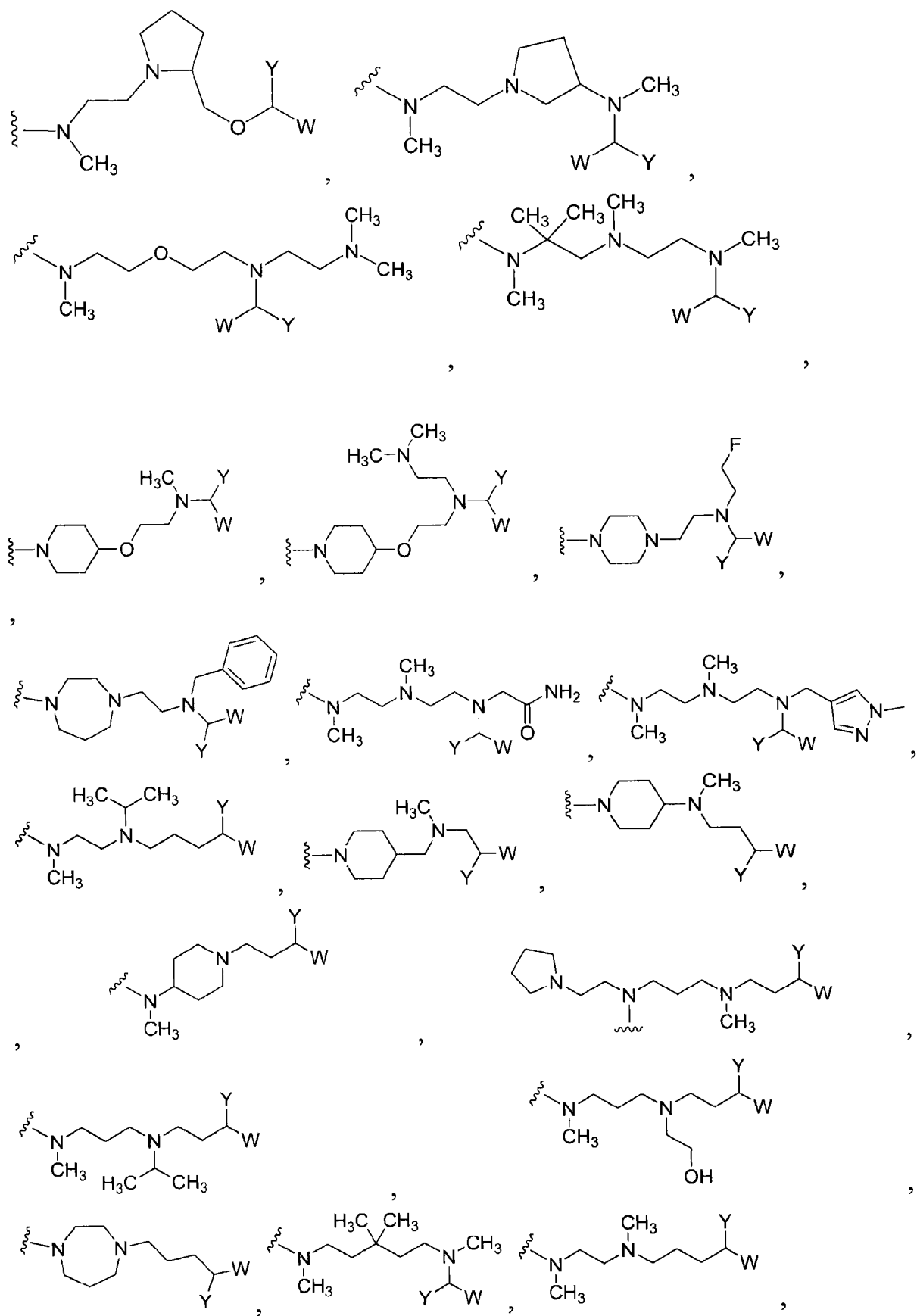
[0056]



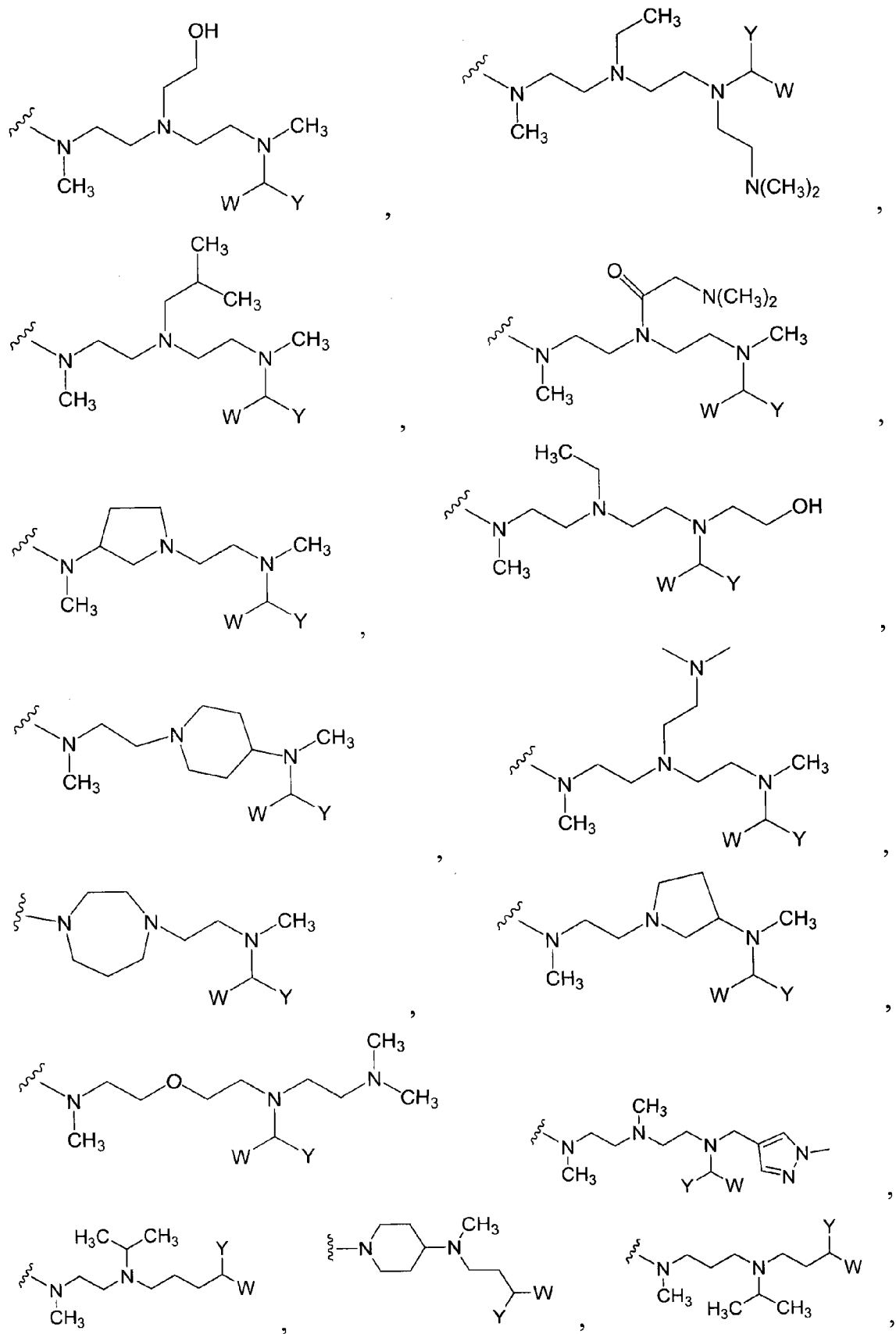
[0058]



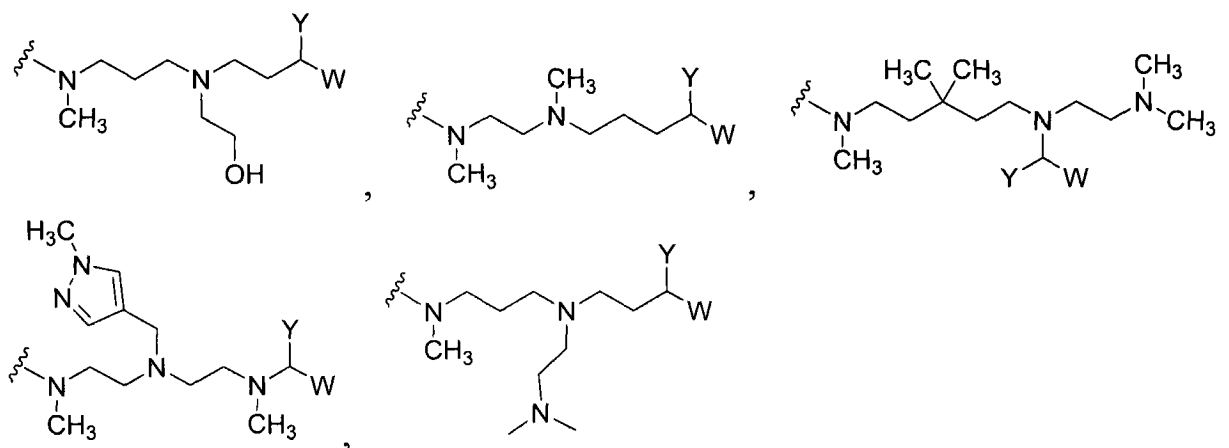
[0059]



[0060]

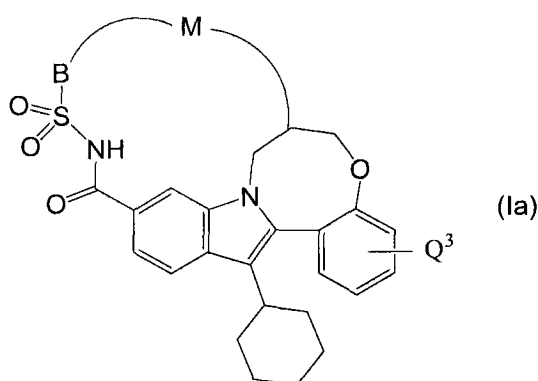


[0064]



[0065] 在本发明的另一实施方案中,提供式 (Ia) 的化合物:

[0066]



[0067] 或其可药用盐,其中 M 和 B 如对式 (I) 所定义,且 Q^3 是氢、 $\text{O}-\text{CH}_2-(2-\text{吡啶基})$ 、 $\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{吡咯烷})$ 、卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基。在一个实施方案中, Q^3 是氢。

[0068] 当任何变量在式 (I) 中或在任何取代基中出现一次以上时,其在每处的定义独立于其在每一其它处的定义。

[0069] 本文所用的作为基团或基团的一部分的术语“烷基”、“链烯基”、“炔基”或“烷氧基”是指该基团是直链或支链的。合适的烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基和叔丁基。合适的链烯基的实例包括乙烯基和烯丙基。合适的炔基是炔丙基。合适的烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。

[0070] 本文提到的环烷基可以代表例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0071] 本文所用的术语“亚烷基”是指烷基连接两个分离的基团,并且可以是直链或支链的。合适的亚烷基的实例包括亚乙基 $[-\text{CH}_2-\text{CH}_2-]$ 和亚丙基 $[-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-]$ 、 $[-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-]$ 或 $[-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-]$ 。术语“亚烯基”和“亚炔基”应以类似方式解释。

[0072] 当在本文中使用时,术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0073] 当在本文中使用时,作为基团或基团的一部分的术语“芳基”是指碳环芳环。合适的芳基的实例包括苯基和萘基。

[0074] 当在本文中使用时,作为基团或基团的一部分的术语“杂芳基”是指含有 1 至 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5- 至 10- 元杂芳环体系。此类基团的特定实例包括吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、三嗪基、四唑基、咪唑基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯

并呋喃基、喹啉基和异喹啉基。

[0075] 当化合物或基团被描述为“任选取代”时,可能不存在取代基、存在一个或更多个取代基。此外,任选取代基可以直接或通过连接基连接到它们以各种方式取代的化合物或基团上,该连接基的实例如下:胺、酰胺、酯、醚、硫醚、氨磺酰(sulfonamide)、硫酰胺(sulfamide)、亚砷、脲、硫脲和氨基甲酸酯。按适当,任选取代基可以本身被另一取代基取代,后者直接连接到前者上,或通过连接基(如上文例举的那些)连接。

[0076] 在本发明范围内的具体化合物包括:

[0077] (7R)-14-环己基-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛(benzoxazocin)-15-酮 17,17-二氧化物;

[0078] (7R)-14-环己基-18,21,24-三甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0079] (7R)-14-环己基-21-乙基-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0080] (7R)-14-环己基-21-异丙基-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0081] (7R)-14-环己基-18-(环丙基甲基)-21,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0082] (20R)-30-环己基-21-甲基-18-氧杂-2-硫杂-1,3,10,21,24-五氮杂六环[22.2.2.1^{5,9}.1^{8,11}.1^{10,20}.0^{12,17}]三十一-5(31),6,8,11(30),12,14,16-七烯-4-酮 2,2-二氧化物;

[0083] (7S)-14-环己基-18,21-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥氧(epoxy)桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0084] (7R)-14-环己基-18,21,24-三甲基-3-(吡啶-2-基甲氧基)-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0085] 13-环己基-5,17,20,23-四甲基-6,7-二氢-5H-10,6-(亚甲基亚氨基硫代亚氨基桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-d][1,4]苯并二氮杂^草-14-酮 16,16-二氧化物;

[0086] 13-环己基-3-甲氧基-17,20-二甲基-6,7-二氢-5H-6,10-(桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂^草-14-酮 16,16-二氧化物;

[0087] (7R)-14-环己基-3-氟-18,21,24-三甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚

乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物;

[0088] (7R)-14- 环己基 -24-[2-(二甲基氨基) 乙基]-21- 乙基 -3- 氟 -18- 甲基 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)- 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物;

[0089] (+)-14- 环己基 -18,22- 二甲基 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚乙基亚氨基桥亚丙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物;

[0090] (-)-14- 环己基 -18,22- 二甲基 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚乙基亚氨基桥亚丙基 (propano) 亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物;

[0091] (7S)-14- 环己基 -18,24- 二甲基 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物;

[0092] (7R, S)-14-[(1R,2S) 或 (1S,2R)-2- 氟代环己基]-18,23- 二甲基 -7,8- 二氢 -6H-11,7-(亚甲基亚氨基硫代亚氨基桥亚丁基 (butano) 亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物;

[0093] (20S)-31- 环己基 -10- 甲基 -19,22- 二氧杂 -9- 硫杂 -1,8,10,13- 四氮杂六环 [18.9.1.1^{2,6}.1^{3,29}.0^{13,17}.0^{23,28}] 三十二 -2(32),3,5,23,25,27,29(31)- 七烯 -7- 酮 9,9- 二氧化物;

[0094] (18R)-29- 环己基 -10,17- 二甲基 -20- 氧杂 -9- 硫杂 -1,8,10,14,17- 五氮杂六环 [16.9.1.1^{2,6}.1^{3,27}.1^{11,14}.0^{21,26}] 三十一 -2(31),3,5,21,23,25,27(29)- 七烯 -7- 酮 9,9- 二氧化物;

[0095] (7R)-14- 环己基 -21- 乙基 -4,18,24- 三甲基 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物;

[0096] (7R)-14- 环己基 -18,24- 二甲基 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基氧基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物;

[0097] (16S,18R)-29- 环己基 -10,17- 二甲基 -20- 氧杂 -9- 硫杂 -1,8,10,13,17- 五氮杂六环 [16.9.1.1^{2,6}.1^{3,27}.1^{13,16}.0^{21,26}] 三十一 -2(31),3,5,21,23,25,27(29)- 七烯 -7- 酮 9,9- 二氧化物;

[0098] (7R)-14- 环己基 -21- 乙基 -18,24- 二甲基 -4- 丙基 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物;

[0099] 31- 环己基 -8- 氧杂 -24- 硫杂 -1,4,16,23,25- 五氮杂七环 [23.2.2.1^{4,6}.1^{6,16}.1^{15,18}.1^{17,21}.0^{9,14}] 三十三 -9,11,13,15(31),17(30),18,20- 七烯 -22- 酮 24,24- 二氧化物;

[0100] (7R)-14- 环己基 -18,19,19,21,24- 五甲基 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物;

- [0101] (7R)-14-环己基-18,21-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚丙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；
- [0102] (7R)-14-环己基-21-乙基-18,24-二甲基-4-(哌啶-1-基甲基)-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；
- [0103] (7R)-14-环己基-4-甲氧基-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；
- [0104] (7R)-14-环己基-21-乙基-4-甲氧基-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；
- [0105] (7R)-14-环己基-4-甲氧基-18,24-二甲基-21-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；
- [0106] 2-[(7R)-14-环己基-18,21-二甲基-17,17-二环氧(dioxido)-15-氧代-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-24-基]-N-甲基乙酰胺；
- [0107] (7R)-14-环己基-24-[2-(二甲基氨基)乙基]-18,21,21-三甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚戊基(pentano)亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；
- [0108] (7R)-14-环己基-18,21,24-三甲基-4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；
- [0109] (7R)-14-环己基-4-甲氧基-18,22-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚乙基亚氨基桥亚丙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；
- [0110] 30-环己基-18-氧杂-2-硫杂-1,3,10,24-四氮杂六环[22.2.2.1^{5,9}.1^{8,11}.1^{10,20}.0^{12,17}]三十一-5(31),6,8,11(30),12,14,16-七烯-4-酮 2,2-二氧化物；
- [0111] (-)-14-环己基-3-甲氧基-18,22-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚乙基亚氨基桥亚丙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；
- [0112] (+)-14-环己基-3-甲氧基-18,21-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚丙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；
- [0113] (-)-14-环己基-3-甲氧基-18,21-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚丙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；
- [0114] 14-[(1R,2S)或(1S,2R)-2-氟代环己基]-3-甲氧基-18,22-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚乙基亚氨基桥亚丙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]

苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；

[0115] (7R或7S)-14-环己基-18,21-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(亚甲基氧基桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；

[0116] (7R)-14-[(1R,2S)或(1S,2R)-2-氟代环己基]-18,21-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚丙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；

[0117] 14-环己基-18,22-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚乙基亚氨基桥亚丙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；

[0118] (7R)-21-[2-(苄氧基)乙基]-14-环己基-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；

[0119] (7R)-14-环己基-21-(2-羟基乙基)-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；

[0120] (7R)-14-环己基-21-异丁基-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；

[0121] (7R)-14-环己基-21-(N,N-二甲基甘氨酸基)-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；

[0122] (7R)-14-环己基-21-乙基-18-(2-羟基乙基)-24-甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；

[0123] (7R)-14-环己基-21,24-二乙基-18-甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；

[0124] 20-苄基-13-环己基-17,23-二甲基-6,7-二氢-5H-6,10-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂~~草~~-14-酮 16,16-二氧化物；

[0125] (7R)-14-环己基-2-氟-18,21,24-三甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；

[0126] (7R)-14-环己基-21-乙基-3-氟-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；

[0127] (7R)-14-环己基-21-乙基-3-氟-18-甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；

[0128] (7R)-14-环己基-21-乙基-2-氟-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0129] (7R)-14-环己基-21-乙基-2-氟-18-甲基-24-(吡啶-3-基甲基)-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0130] (7R)-14-环己基-3-氟-21-异丙基-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0131] (7R)-14-环己基-21-乙基-3-氟-18-甲基-24-[2-(甲基氨基)乙基]-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0132] (7R)-14-环己基-2-氟-21-异丙基-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0133] (7R)-14-环己基-21-乙基-3-甲氧基-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0134] (7R)-14-环己基-21-乙基-18,24-二甲基-3-(吡啶-2-基甲氧基)-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0135] (7R)-14-环己基-18,21,24-三甲基-4-丙基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0136] (7R)-14-环己基-21-异丙基-18,24-二甲基-4-丙基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0137] (7R)-14-环己基-21-乙基-24-(2-羟基乙基)-3,18-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0138] (7R)-14-环己基-21-乙基-3,18,24-三甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0139] (7R)-14-环己基-3,18,21,24-四甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0140] (7R)-14-环己基-24-[2-(二甲基氨基)乙基]-21-乙基-18-甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0141] (7R)-14-环己基-21-异丙基-3,18,24-三甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0142] (7R)-14-环己基-24-[2-(二甲基氨基)乙基]-21-乙基-4,18-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0143] (7R)-14-环己基-21-[2-(二甲基氨基)乙基]-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0144] (18R)-29-环己基-10,17-二甲基-20-氧杂-9-硫杂-1,8,10,13,17-五氮杂六环[16.9.1.1^{2,6}.1^{3,27}.1^{13,16}.0^{21,26}]三十一-2(31),3,5,21,23,25,27(29)-七烯-7-酮 9,9-二氧化物;

[0145] (3R)-31-环己基-2,22-二甲基-5-氧杂-21-硫杂-2,13,20,22,25-五氮杂六环[23.2.2.1^{3,13}.1^{12,15}.1^{14,18}.0^{6,11}]三十二-6,8,10,12(31),14(30),15,17-七烯-19-酮 21,21-二氧化物;

[0146] (5R)-31-环己基-4,24-二甲基-7-氧杂-23-硫杂-1,4,15,22,24-五氮杂六环[23.2.2.1^{5,15}.1^{14,17}.1^{16,20}.0^{8,13}]三十二-8,10,12,14(31),16(30),17,19-七烯-21-酮 23,23-二氧化物;

[0147] (20R)-31-环己基-21-甲基-18-氧杂-2-硫杂-1,3,10,21,24-五氮杂六环[22.3.2.1^{5,9}.1^{8,11}.1^{10,20}.0^{12,17}]三十二-5(32),6,8,11(31),12,14,16-七烯-4-酮 2,2-二氧化物;

[0148] (5R)-31-环己基-4,24-二甲基-7-氧杂-23-硫杂-1,4,15,22,24-五氮杂六环[23.2.2.1^{5,15}.1^{14,17}.1^{16,20}.0^{8,13}]三十二-8,10,12,14(31),16(30),17,19-七烯-21-酮 23,23-二氧化物;

[0149] (20R)-31-环己基-21-甲基-18,24-二氧杂-2-硫杂-1,3,10,21-四氮杂六环[23.2.2.1^{5,9}.1^{8,11}.1^{10,20}.0^{12,17}]三十二-5(32),6,8,11(31),12,14,16-七烯-4-酮 2,2-二氧化物;

[0150] (20R)-31-环己基-21-[2-(二甲基氨基)乙基]-18,24-二氧杂-2-硫杂-1,3,10,21-四氮杂六环[23.2.2.1^{5,9}.1^{8,11}.1^{10,20}.0^{12,17}]三十二-5(32),6,8,11(31),12,14,16-七烯-4-酮 2,2-二氧化物;

[0151] (20R)-30-环己基-21-(2-氟乙基)-18-氧杂-2-硫杂-1,3,10,21,24-五氮杂六环[22.2.2.1^{5,9}.1^{8,11}.1^{10,20}.0^{12,17}]三十一-5(31),6,8,11(30),12,14,16-七烯-4-酮 2,2-二氧化物;

[0152] (20R)-21-苄基-31-环己基-18-氧杂-2-硫杂-1,3,10,21,24-五氮杂六环[22.3.2.1^{5,9}.1^{8,11}.1^{10,20}.0^{12,17}]三十二-5(32),6,8,11(31),12,14,16-七烯-4-酮 2,2-二氧化物;

[0153] (7S)-14-环己基-21-异丙基-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0154] (7R)-14-环己基-24-[2-(二甲基氨基)乙基]-18-甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基氨基桥亚乙基氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0155] (7R)-4-烯丙基-14-环己基-21-乙基-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基氨基桥亚乙基氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0156] (7R)-14-环己基-21-乙基-4-氟-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基氨基桥亚乙基氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0157] (7R)-14-环己基-4-氟-21-异丙基-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基氨基桥亚乙基氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0158] (7R)-14-环己基-21-乙基-18,24-二甲基-4-(三氟甲基)-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基氨基桥亚乙基氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0159] (7R)-14-环己基-4-(环丙基甲基)-18,21,24-三甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基氨基桥亚乙基氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0160] 2-[(7R)-14-环己基-18,21-二甲基-17,17-二环氧-15-氧代-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基氨基桥亚乙基氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-24-基]乙酰胺;

[0161] (7R)-14-环己基-18,21-二甲基-24-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基氨基桥亚乙基氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0162] (7R)-14-环己基-18,24-二甲基-4-(吗啉-4-基甲基)-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基氨基桥亚乙基氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0163] (7R)-4-(苄氧基)-14-环己基-18,21,24-三甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基氨基桥亚乙基氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0164] (7R)-14-环己基-4-甲氧基-18,21,24-三甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基氨基桥亚乙基氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0165] (7R)-14-[(1R,2S)或(1S,2R)-2-氟代环己基]-18,21,24-三甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基氨基桥亚乙基氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0166] 14-[(1R,2S)或(1S,2R)-2-氟代环己基]-18,22-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚乙基氨基桥亚丙基氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0167] 30-[(1R,2S) 或 (1S,2R)-2-氟代环己基]-23-甲基-18-氧杂-2-硫杂-1,3,10,23-四氮杂六环 [22.2.2.1^{5,9}.1^{8,11}.1^{10,20}.0^{12,17}] 三十一-5(31),6,8,11(30),12,14,16-七烯-4-酮 2,2-二氧化物;

[0168] 30-[(1R,2S) 或 (1S,2R)-2-氟代环己基]-22-甲基-18-氧杂-2-硫杂-1,3,10,22-四氮杂六环 [22.2.2.1^{5,9}.1^{8,11}.1^{10,20}.0^{12,17}] 三十一-5(31),6,8,11(30),12,14,16-七烯-4-酮 2,2-二氧化物;

[0169] 30-环己基-23-甲基-6-氧杂-22-硫杂-1,14,21,23-四氮杂六环 [22.2.2.1^{4,14}.1^{13,16}.1^{15,19}.0^{7,12}] 三十一-7,9,11,13(30),15(29),16,18-七烯-20-酮 22,22-二氧化物;

[0170] (7R) 或 (7S)-14-环己基-22-甲基-18-(2-吡咯烷-1-基乙基)-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚乙基亚氨基桥亚丙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0171] (7R) 或 (7S)-14-环己基-22-异丙基-18-甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚乙基亚氨基桥亚丙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0172] (7R) 或 (7S)-14-环己基-22-(2-羟基乙基)-18-甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚乙基亚氨基桥亚丙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0173] 31-环己基-18-氧杂-2-硫杂-1,3,10,24-四氮杂六环 [22.3.2.1^{5,9}.1^{8,11}.1^{10,20}.0^{12,17}] 三十二-5(32),6,8,11(31),12,14,16-七烯-4-酮 2,2-二氧化物;

[0174] 14-环己基-21-异丙基-18-甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚丙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0175] (7R)-14-环己基-4-甲氧基-18,21-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚丙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0176] (7R)-14-环己基-18,21-二甲基-4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚丙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0177] (7R)-14-环己基-18,21,21,24-四甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚戊基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0178] 14-[(1R,2S) 或 (1S,2R)-2-氟代环己基]-18,22-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚乙基亚氨基桥亚丙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物;

[0179] 30-[(1R,2S)-2-氟代环己基]-23-甲基-18-氧杂-2-硫杂-1,3,10,23-四氮杂六环 [22.2.2.1^{5,9}.1^{8,11}.1^{10,20}.0^{12,17}] 三十一-5(31),6,8,11(30),12,14,16-七烯-4-酮 2,2-二氧化物;

[0180] 30-[(1R,2S)-2-氟代环己基]-22-甲基-18-氧杂-2-硫杂-1,3,10,22-四氮杂六环 [22.2.2.1^{5,9}.1^{8,11}.1^{10,20}.0^{12,17}] 三十一-5(31),6,8,11(30),12,14,16-七烯-4-酮 2,

2- 二氧化物；

[0181] 30- 环己基 -23- 甲基 -6- 氧杂 -22- 硫杂 -1,14,21,23- 四氮杂六环 [22.2.2.1^{4,14}.1^{13,16}.1^{15,19}.0^{7,12}] 三十一 -7,9,11,13(30),15(29),16,18- 七烯 -20- 酮 22,22- 二氧化物；

[0182] (7R) 或 (7S)-14- 环己基 -22- 甲基 -18-(2- 吡咯烷 -1- 基乙基) -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚乙基亚氨基桥亚丙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物；

[0183] (7R) 或 (7S)-14- 环己基 -22- 异丙基 -18- 甲基 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚乙基亚氨基桥亚丙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物；

[0184] (7R) 或 (7S)-14- 环己基 -22-(2- 羟基乙基) -18- 甲基 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚乙基亚氨基桥亚丙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物；

[0185] 31- 环己基 -18- 氧杂 -2- 硫杂 -1,3,10,24- 四氮杂六环 [22.3.2.1^{5,9}.1^{8,11}.1^{10,20}.0^{12,17}] 三十二 -5(32),6,8,11(31),12,14,16- 七烯 -4- 酮 2,2- 二氧化物；

[0186] 14- 环己基 -21- 异丙基 -18- 甲基 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚丙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物；

[0187] (7R)-14- 环己基 -4- 甲氧基 -18,21- 二甲基 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚丙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物；

[0188] (7R)-14- 环己基 -18,21- 二甲基 -4-(2- 吡咯烷 -1- 基乙氧基) -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚丙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物；

[0189] (7R)-14- 环己基 -18,21,21,24- 四甲基 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚胺桥亚戊基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物；

[0190] (7R)-14-[(1R,2S)-2- 氟代环己基] -4,18,21- 三甲基 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚丙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物；

[0191] 2-[(7R)-14- 环己基 -4,18,24- 三甲基 -17,17- 二环氧 -15- 氧代 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -21- 基] -N,N- 二甲基乙酰胺；

[0192] (7R)-14- 环己基 -4,18,24- 三甲基 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物；

[0193] (7R)-14- 环己基 -4,18,21,24- 四甲基 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物；

[0194] (7R)-14- 环己基 -4,18,24- 三甲基 -21-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基] -7,

8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；

[0195] (7R)-14-环戊基-18,21,24-三甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；

[0196] (7R)-14-环己基-4-甲氧基-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基氧基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；

[0197] (7R)-14-环己基-4,18,21-三甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚丙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；

[0198] (7R)-14-环己基-4,18,22-三甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚乙基亚氨基桥亚丙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；

[0199] (7R)-14-环己基-22-[2-(二甲基氨基)乙基]-4,18-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚乙基亚氨基桥亚丙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；

[0200] (20R)-30-环己基-15-甲氧基-23-甲基-18-氧杂-2-硫杂-1,3,10,23-四氮杂六环[22.2.2.1^{5,9}.1^{8,11}.1^{10,20}.0^{12,17}]三十一-5(31),6,8,11(30),12,14,16-七烯-4-酮 2,2-二氧化物；

[0201] (7R)-14-环己基-20,20-二氟-3-甲氧基-18,22-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚乙基亚氨基桥亚丙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；

[0202] (7R)-14-环己基-20-氟-3-甲氧基-18,22-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚乙基亚氨基桥亚丙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物；

[0203] 及其可药用盐。

[0204] 为了用在药物中,式(I)的化合物的盐是无毒可药用盐。但是,其它盐也可用于制备本发明的化合物或其无毒可药用盐。本发明的化合物的合适的可药用盐包括可以例如通过将本发明的化合物的溶液与可药用酸,如盐酸、富马酸、对甲苯磺酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸、磷酸或硫酸的溶液混合而形成的酸加成盐。胺基团的盐也可以包含季铵盐,其中氨基氮原子带有合适的有机基团,如烷基、链烯基、炔基或芳烷基部分。此外,在本发明的化合物带有酸性部分时,其合适的可药用盐可以包括金属盐,如碱金属盐,例如钠或钾盐;和碱土金属盐,例如钙或镁盐。

[0205] 该盐可以通过传统方法形成,如通过使该产品的游离碱形式与一当量或更多当量的适当的酸在该盐不可溶的溶剂或介质中,或在真空除去或通过冻干除去的溶剂(如水)中反应,或通过合适的离子交换树脂上使现有盐的阴离子与另一阴离子交换。

[0206] 本发明在其范围内包括上式(I)的化合物的前药。通常,这类前药是式(I)的化合物的功能性衍生物,其容易体内转化成所需的式(I)化合物。例如在"Design of

Prodrugs”，编者 H. Bundgaard, Elsevier, 1985 中描述了合适的前药衍生物的传统的选择和制备程序。

[0207] 前药可以是生物活性物质（“母体药物”或“母体分子”）的药理惰性衍生物，其要求在体内转化以释放活性药物，并且与母体药物分子相比具有改进的输递性质。体内转化可以例如归因于某种代谢过程，如羧酸酯、磷酸酯或硫酸酯的化学或酶促水解，或敏感官能的还原或氧化。

[0208] 本发明在其范围内包括式 (I) 的化合物及其盐的溶剂合物，例如水合物。

[0209] 本发明在其范围内还包括式 (I) 的化合物的任何对映体、非对映体、几何异构体和互变异构体。要理解的是，所有这样的异构体及其混合物都包含在本发明的范围内。

[0210] 本发明进一步提供用于治疗中的式 (I) 的化合物或其可药用盐。

[0211] 本发明还提供用于治疗或预防人类或动物的丙型肝炎病毒感染的式 (I) 的化合物或其可药用盐。

[0212] 在另一方面中，本发明提供如上定义的式 (I) 的化合物或其可药用盐用于制造人类或动物的丙型肝炎病毒感染的治疗或预防药物的用途。

[0213] 本发明的另一方面提供包含与可药用载体结合的如上定义的式 (I) 的化合物或其可药用盐的药物组合物。该组合物可以根据预期给药方法呈任何合适的形式。其可以例如是口服用的片剂、胶囊或液体形式，或是肠道外给药用溶液或悬浮液形式。

[0214] 该药物组合物任选还包括一种或多种用于治疗病毒感染的其它试剂，如抗病毒剂，或免疫调节剂，如 α -、 β - 或 γ -干扰素。

[0215] 在另一方面中，本发明提供抑制丙型肝炎病毒聚合酶和 / 或治疗或预防由丙型肝炎病毒引起的疾病的方法，该方法包括对患有该病状的人类或动物（优选哺乳动物）患者施用治疗或预防有效量的上述药物组合物或如上定义的式 (I) 的化合物或其可药用盐。“有效量”是指足以使该患者受益或至少造成患者病状改变的量。

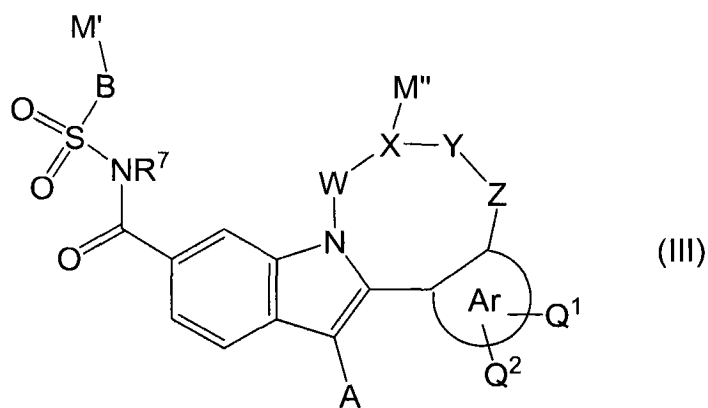
[0216] 该化合物的给药剂量率取决于各种因素，包括所用特定化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用长度、患者年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药模式和时间、排泄率、药物组合、特定病状的严重性和经受治疗的宿主。合适的剂量水平可以为大约 0.02 至 5 或 10 克 / 天，口服剂量为两倍至五倍高。例如，每天 1 至 3 次给药 1 至 50 毫克化合物 / 公斤体重可能是合适的。可通过常规测试选择适当值。该化合物可以独自给药，或与其它疗法同时或相继联用。例如，其可以与有效量的本领域普通技术人员已知的抗病毒剂、免疫调节剂、抗感染剂或疫苗联合给药。其可以通过任何合适的途径给药，包括口服、静脉内给药、皮上和皮下给药。其可以直接施用于合适的位置，或以靶向特定位置（如某类细胞）的方式施用。合适的靶向方法是已知的。

[0217] 本发明的另一方面提供药物组合物的制备方法，包括将至少一种如上定义的式 (I) 的化合物或其可药用盐与一种或多种可药用佐剂、稀释剂或载体和 / 或与一种或多种其它治疗或预防活性剂混合。

[0218] 本发明还提供式 (I) 的化合物的制备方法。

[0219] 根据一般方法 (a)，式 (I) 的化合物可以通过式 (III) 的化合物的内环封闭制备：

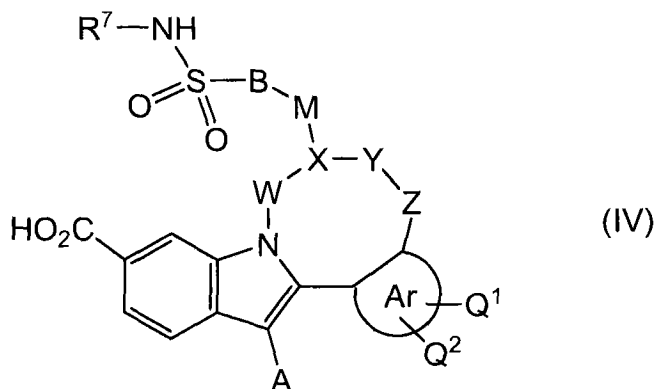
[0220]



[0221] 其中 A、Ar、Q¹、Q²、B、R⁷、X、W、Y 和 Z 如相对于式 (I) 定义, X 是 CR⁹, 且 M' 和 M'' 具有适合形成如相对于式 (I) 定义的基团 M 的前体官能团。例如, 当 M 是 -CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-N(CH₃)- 时, M' 可以是 -CH₂-CHO 且 M'' 可以是 -N(CH₃)-CH₂-CH₂-NH₂, 其中该反应在合适的溶剂混合物, 如甲醇水溶液, 中在 pH 5-6 下在温和还原剂, 如氰基硼氢化钠存在下进行。

[0222] 根据一般方法 (b), 式 (I) 的化合物可以通过式 (IV) 的化合物的内环封闭制备:

[0223]



[0224] 其中 A、Ar、B、M、Q¹、Q²、R¹、X、W、Y 和 Z 如相对于式 (I) 定义。该反应方便地在合适的溶剂, 如 DMF、DCM 及其混合物中在偶联剂, 如 EDC, 和添加剂, 如 DMAP 存在下进行。

[0225] 式 (III) 和 (IV) 的化合物是本领域中已知的或可以通过本领域普通技术人员公知的传统方法使用例如附随描述和实施例中描述的程序或使用容易看出的其它程序制备。

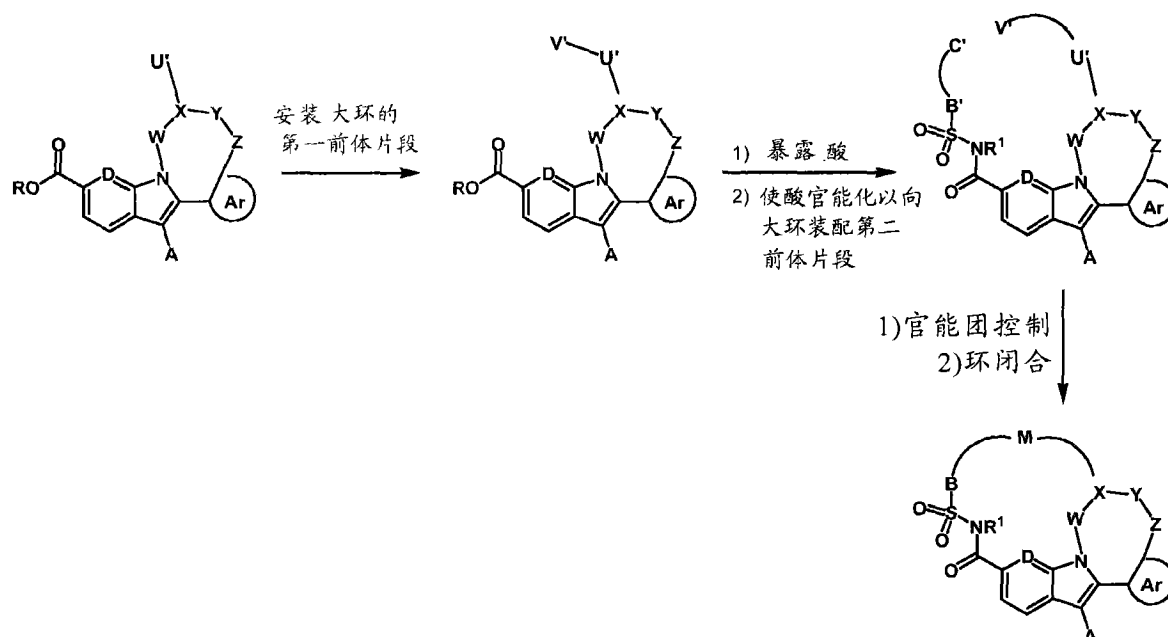
[0226] 式 (I) 的化合物可以使用本领域公知的合成方法转化成其它的式 (I) 化合物。例如, M 包含 N-H 基团的式 (I) 的化合物可以通过使用甲醛然后温和还原剂 (如硼氢化钠) 的甲基化法转化成 M 包含 N-CH₃ 基团的式 (I) 的化合物。照此类推, 使用类似的条件, 可以分别使用乙醛或丙酮将 M 包含 N-H 基团的式 (I) 的化合物转化成 M 包含 N-CH₂CH₃ 或 N-CH(CH₃)₂ 基团的式 (I) 的化合物。或者, 可以在合适的溶剂, 如丙酮、MeCN 或 DMF 中使用合适的烷基卤和碱 (如碳酸钾) 进行 N-H 基团的烷基化。

[0227] 一般合成方案

[0228] 三种一般策略用于装配来自大环类的化合物 (方法 A、B 和 C); 方法 B 可以被视为方法 A 的扩展。

[0229] 方法 A

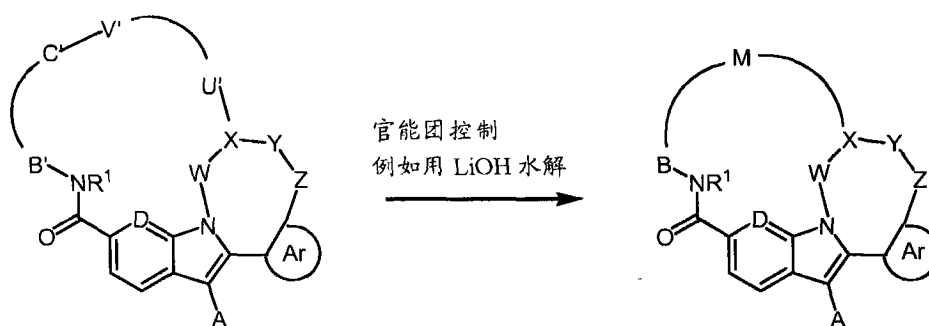
[0230]



[0231] 首先装配适当官能化的系链 (tether) (如公开的国际专利申请 W02006/046030、W02006/046039 和 W02007/054741 中所述)。在该系链上安装该大环的一个区段的前体片段,随后在 C6 处暴露出该酸并官能化以将前体片段引入该大环的其余区段。官能团的控制和大环化 (例如经由酰胺键形成、烷基化、还原性胺化、复分解等) 构造该大环。闭环时形成的键可能在大环连接基周围的几乎任何位置 (例如, 酰基磺酰基脲键的形成也可以是闭环步骤)。

[0232] 方法 B

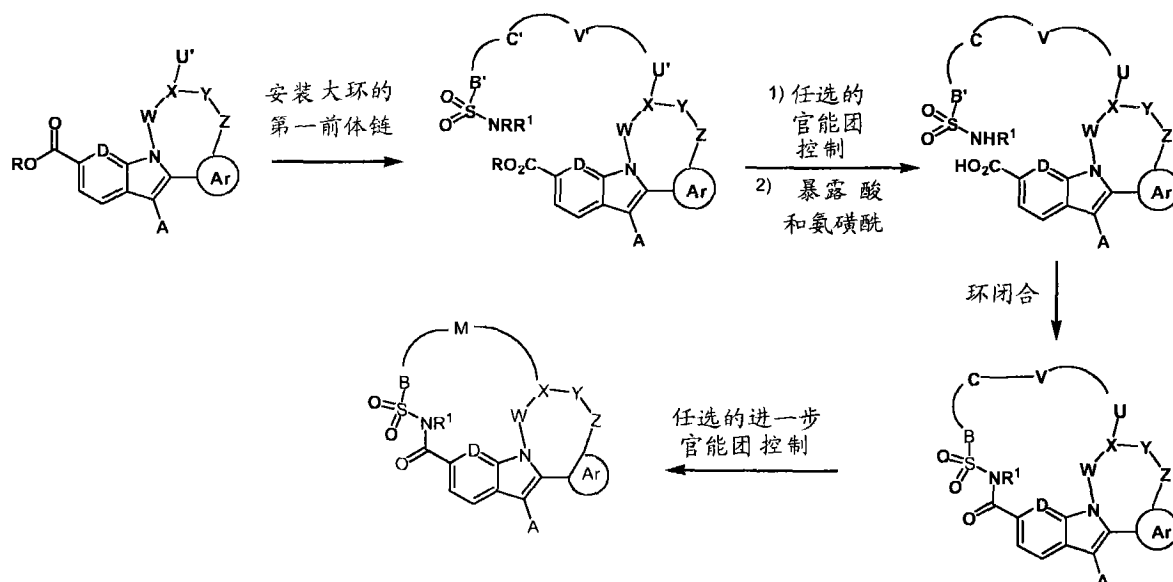
[0233]



[0234] 在闭环后, 例如经由还原性胺化、烷基化、酰胺还原、酰胺形成等控制大环上的官能团。可能从大环连接基周围的任何位置分支出侧链。

[0235] 方法 C

[0236]



[0237] 首先装配适当官能化的系链（如公开的国际专利申请 W02006/046030、W02006/046039 和 W02007/054741 中所述）。在该系链上安装该大环的前体片段（逐步或作为单转化）。任选地，可以在吡啶的 C6（和如果适当，氨基磺酰部分）处暴露出该酸之前，改性该大环的这种前体上的官能团，然后大环化（例如经由酰胺键形成）以构造该大环。

[0238] 在任何上述合成程序中,可能必须和 / 或最好保护任何所涉分子上的敏感或反应性基团。这可以借助传统保护,基如 Protective Groups in Organic Chemistry, 编者 J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973 ; 和 T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 第 4 版, 2007 中所述的那些实现。可以在方便的后继阶段中使用现有技术中已知的方法除去保护基。

[0239] 通过下列非限制性实施例进一步例证本发明。

[0240] 在如实施例 i) 中所述的酶抑制检验法中测试本发明的化合物对 HCV RNA 依赖性 RNA 聚合酶 (NS5B) 的抑制活性。这些化合物在这种检验法中通常具有低于 100nM 的 IC₅₀。

[0241] 可以使用如实施例 ii) 中所述的细胞基亚基因组复制检验法验证本发明的化合物抑制 HCV 复制的潜力。

[0242] 使用来自 ACDLabs 的软件 (8.0 版) 产生实施例中的化合物名称。

[0243] i) 体外 HCV NS5B 酶抑制检验法

[0244] 公开的国际专利申请 WO 96/37619 描述了由编码酶的重组杆状病毒感染的昆虫细胞制造重组 HCV RdRp。使用 RNA 作为模板,显示该纯化的酶具有体外 RNA 聚合酶活性。该参考文献描述了使用 poly(A) 和 oligo(U) 作为引物或杂聚模板的聚合检验法。通过测量酸不溶放射性,量化氟化 UTP 或 NTP 的并入。本发明人已经使用这种检验法筛选作为 HCV RdRp 的抑制剂的上述各种化合物。

[0245] 如下测量放射性UMP的并入。在含有20mM tris/HCl pH 7.5、5mM MgCl₂、1mM DTT、50mM NaCl、0.03% N-辛基糖苷、1 μCi [³H]-UTP(40Ci/mmol, NEN)、10 μM UTP和10 μg/ml poly(A)或5 μM NTP和5 μg/ml 杂聚(heteropolymeric)模板的缓冲剂中进行标准反应(50微升)。在作用于Poly(A)模板的检验法中添加Oligo(U)₁₂(1微克/毫升, Genset)作为引物。最终NS5B酶浓度为5nM。装配次序为:1)化合物,2)酶,3)模板/引物,4)NTP。在22℃下培养1小时后,通过添加50微升20% TCA和将样品施加到DE81过滤器上,终止反

应。过滤器用含有 1M $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 的 5% TCA, pH 7.0 充分洗涤, 用水然后乙醇漂洗, 风干, 并在闪烁计数器中测量过滤器结合的放射性。在各种浓度的上列各化合物存在下进行这种反应能够采用下列公式测定 IC_{50} 值:

$$[0246] \quad \% \text{残留活性} = 100 / (1 + [I] / \text{IC}_{50})^s$$

[0247] 其中 [I] 是抑制剂浓度, 且 “s” 是该抑制曲线的斜率。

[0248] ii) 细胞基 HCV 复制检验法

[0249] 通过用与 Lohmann 等人 (1999) (EMBL-genbank No. AJ242652) 描述的 $\text{I}_{377}\text{neo}/\text{NS3-3'}/\text{wt}$ 相等的 RNA 复制子转染 Huh-7 细胞, 然后用新霉素硫酸盐 (G418) 进行选择, 获得稳定保持亚基因组 HCV 复制的细胞克隆。通过在 96 孔微滴定板 (Cell-ELISA) 中生长的细胞上使用抗 -NS3 单克隆抗体 10E5/24 (如公开的国际申请 WO 02/59321 中所述) 直接进行的 ELISA 检验法测量 NS3 蛋白质的表达, 由此监测病毒复制。在 0.1 毫升 DMEM/10% FCS 的最终体积中, 将细胞以每孔 104 个细胞的密度接种到 96 孔板中。在板接种 2 小时后, 加入含有 3x 浓度抑制剂的 50 微升 DMEM/10% FCS, 细胞培养 96 小时, 然后用冰冷的异丙醇固定 10 分钟。一式两份测试各条件, 且平均吸光度值用于计算。细胞用 PBS 洗涤两次, 在 PBS+0.1% Triton X100+0.02% SDS (PBSTS) 中用 5% 脱脂奶粉阻断, 然后在 4°C 下用在 Milk/PBSTS 中稀释的 10E5/24mab 培养 o/n。在用 PBSTS 洗涤 5 次后, 将细胞在室温下用在 Milk/PBSTS 中稀释的共轭到碱性磷酸酶 (Sigma) 上的 Fc 特异性抗小鼠 IgG 培养 3 小时。在再次如上洗涤后, 用对硝基苯基磷酸二钠底物 (Sigma) 进行反应, 并不时读取在 405/620nm 下的吸光度。为了计算, 我们使用数据集, 其中在无抑制剂的情况下培养的样品具有 1 至 1.5 的吸光度值。通过将该数据拟合到 Hill 公式中, 计算降低 50% NS3 表达 (IC_{50}) 的抑制剂浓度,

$$[0250] \quad \text{抑制分数} = 1 - (A_i - b) / (A_0 - b) = [I]^n / ([I]^n + \text{IC}_{50})$$

[0251] 其中:

[0252] $-A_i$ = 补充了所示抑制剂浓度的 HBI10 细胞的吸光度值

[0253] $-A_0$ = 在无抑制剂的情况下培养的 HBI10 细胞的吸光度值

[0254] $-b$ = 在相同微滴定板中以相同密度进行板接种并在无抑制剂的情况下培养的 Huh-7 细胞的吸光度值

[0255] $-n$ = Hill 系数。

[0256] 本发明的化合物的代表性数据报道在表 A 和 1-5 中。

[0257] 为了测定该化合物的 cytotothe 细胞毒性, 使用 T. Mosmann (Rapidcolorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays; J Immunol Methods. 1983, 65, 55-63) 描述的标准 MTT 检验法。该检验法基于活细胞中的线粒体脱氢酶将黄色水溶性底物 3-(4,5-二甲基噻唑 (dimethylthiazol)-2-基)-2,5-二苯基溴化四唑鎓 (MTT) 转化成在水中不溶的深蓝色甲臍 (formazan) 产物的能力。制成的甲臍 (formazan) 的量与一系列细胞系中的细胞数成正比。

[0258] iii) 一般程序

[0259] 所有溶剂获自商业来源 (Fluka, puriss.) 且未经进一步提纯即使用。除常规脱保护和偶联步骤外, 在烘干的 (110°C) 玻璃器皿中在氮气氛下进行反应。有机提取物在硫酸钠上干燥, 并在于减压下运行的旋转蒸发器上浓缩 (过滤干燥剂后)。在硅胶上按照公开的

程序 (W. C. Still 等人, J. Org. Chem. 1978, 43, 2923) 或在使用预填充柱的商业快速色谱系统 (Biotage corporation and Jones Flashmaster II) 上进行快速色谱法。

[0260] 试剂通常直接获自商业供应商 (并按来样使用), 但采用有限数量的来自内部企业收藏 (in-house corporate collection) 的化合物。在后一情况下, 这些试剂容易使用科学文献中报道的或本领域技术人员已知的常规合成步骤获得。

[0261] 在以 300 至 600MHz 的 (报道) 频率运行的 Bruker AM 系列光谱仪上记录 ^1H NMR 谱。以相对于四甲基硅烷的百万分之份数 (ppm) 记录与不可交换质子 (和在可见时, 可交换质子) 对应的信号的化学位移 (δ), 并使用残留溶剂峰作为参比 (reference) 测量。信号依次制表: 多重性 (s, 单峰; d, 双峰; t, 三重峰; q, 四重峰; m, 多重峰; b, 宽, 及其组合); 以赫兹 (Hz) 计的偶联常数; 质子数。在以负 (ES^-) 或正 (ES^+) 离子化模式运行的 Perkin Elmer API 100 或 Waters MicroMass ZQ 上获得质谱 (MS) 数据, 结果以仅母离子的质量电荷比 (m/z) 报道。在配有 Waters 486 吸收检测器的 Waters DeltaPrep 4000 分离模块或在自动化 Waters Fraction Lynx 或 Gilson 制备系统上进行制备级 HPLC 分离。在所有情况下, 使用 15 至 40 毫升 / 分钟的流速用线性梯度的都含 0.1% TFA 的水和 MeCN 来洗脱化合物。

[0262] 在实施例、图式和表中使用下列缩写: Ac: 乙酰基; aq.: 含水; Ar: 芳基; atm: 气氛; 9-BBN: 9-硼双环 [3.3.1] 壬烷; cat.: 催化性的; dioxan(e): 1,4-二氧杂环己烷; dppf: (1,1'-双二苯基膦基) 二茂铁; DAST: 二乙基氨基硫三氟化物; 1,2-DCE: 1,2-二氯乙烷; DCM: 二氯甲烷; DIAD: 二异丙基偶氮二羧酸酯; DIC: 1,3-二异丙基碳二亚胺; DIPEA: 二异丙基乙基胺; DMA: N,N-二甲基乙酰胺; DMAP: N,N-二甲基吡啶-4-胺; DME: 二甲氧基乙烷; DMF: 二甲基甲酰胺; DMS: 甲硫醚; DMSO: 二甲亚砜; DMP: 戴斯马丁氧化剂; DPPA: 叠氮磷酸二苯酯 (diphenylphosphoryl azide); EDC: 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺 HCl 盐; eq: 当量; Et_3N : 三乙胺; EtOAc : 乙酸乙酯; Et_2O : 二乙醚; EtOH : 乙醇; Et_3SiH : 三乙基硅烷; FC: 快速色谱法; h: 小时; HOAc: 乙酸; HATU: 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐; HOBt: 1-羟基苯并三唑; Me: 甲基; MeCN: 乙腈; MeOH: 甲醇; min: 分钟; Ms: 甲磺酰基; MS: 质谱; NBS: N-溴琥珀酰亚胺; PE: 石油醚; Ph: 苯基; quant.: 定量; RP-HPLC: 反相高压液相色谱法; RT: 室温; sat.: 饱和的; sec: 仲; SFC: 超临界流体色谱法; sat. aq.: 饱和溶液; TBAF: 氟化四丁基铵; TBTU: 0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脒鎓四氟硼酸盐; TFA: 三氟乙酸; THF: 四氢呋喃; THP: 四氢吡喃基; TMS: 三甲基甲硅烷基; Ts: 对甲苯磺酰基。

[0263] 实施例 1: (7R)-14-环己基-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0264] 步骤 1: N-(2,2-二甲氧基乙基)-N-甲基磺酰胺

[0265] 将磺酰胺 (5 当量) 添加到 2,2-二甲氧基-N-甲基乙胺在二氧杂环己烷中的溶液 (0.12M) 中。反应在回流下搅拌过夜。在真空中除去溶剂, 将残留物导入在 EtOAc 中, 并用 H_2O 、盐水洗涤, 然后干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩, 获得粗材料。加入 DCM, 形成沉淀物, 通过过滤收集该沉淀物。用 DCM 进一步研制滤液获得清洁产物 (67%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 300K) δ 2.67 (s, 3H), 2.98 (d, J 5.3, 2H), 3.28 (s, 6H), 4.48 (t, J 5.3, 1H), 6.7 (s,

2H)。

[0266] 步骤 2: (2R)-2-([(4-硝基苯基) 磺酰基] 氧基) 甲基) 氮丙啶 -1- 羧酸叔丁酯

[0267] 将 (2R)-2-([(叔丁基 (二甲基) 甲硅烷基] 氧基) 甲基) 氮丙啶 -1- 羧酸叔丁酯 (按照文献程序制备: Travins, J. M.; Etkorn, F. A. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 9389-9392) 在 THF/Et₂O (1/1) 中的溶液 (0.17M) 在冰浴中冷却, 并用 1M, 在 THF 中的 TBAF (1.05 当量) 经 20 分钟逐滴处理。所得溶液在冰浴中搅拌 30 分钟, 随后通过加入 NaHCO₃ 饱和水溶液猝灭并萃取到 Et₂O/PE (4/1) 中。收集有机层, 用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。将残留物导入在无水 DCM (0.17M) 中, 并在冷却至 0°C 前引入 Et₃N (1.3 当量)。加入 DMAP (0.1 当量) 和 4-硝基苯磺酰氯 (1.1 当量), 所得混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物用 DCM 稀释, 并用 NaHCO₃ 饱和水溶液、水和盐水洗涤, 随后经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。粗产物通过 FC (PE/EtOAc 8 : 2) 提纯, 获得灰白色固体状的标题化合物 (57%)。 (ES⁺)_{m/z} 359 (M+H)⁺。

[0268] 步骤 3: (7R)-7-[(叔丁氧基羰基) 氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -11-羧酸甲酯

[0269] 将 3-环己基-2-(2-羟基苯基)-1H-吡啶-6-羧酸甲酯 (如公开的国际专利申请 WO2006/046030 中所述制备) 在 DMF 中的溶液 (0.15M) 用 CsF (4 当量) 一次性处理; 所得混合物在室温下搅拌 20 分钟, 随后用 (2R)-2-([(4-硝基苯基) 磺酰基] 氧基) 甲基) 氮丙啶 -1- 羧酸叔丁酯 (1.3 当量) 在 DMF 中的溶液 (0.5M) 通过滴液漏斗经 30 分钟处理。所得溶液在室温下搅拌过夜。反应混合物随后放置在冰浴中, 并将粉状 KO^tBu (1.4 当量) 缓慢添加到反应混合物中。1.5 小时后, 用 NH₄Cl 饱和水溶液猝灭该反应, 并萃取到 EtOAc 中。合并的有机层用水和盐水洗涤, 随后经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。粗材料通过 FC (PE/EtOAc 8 : 2) 提纯, 获得灰白色泡沫状产物 (85%)。 (ES⁺)_{m/z} 505 (M+H)⁺。

[0270] 步骤 4: (7R)-7-氨基-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -11-羧酸甲酯

[0271] 在 DCM 中的 (7R)-7-[(叔丁氧基羰基) 氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -11-羧酸甲酯 (0.14M) 用 TFA (10 当量) 处理并在室温下搅拌 1 小时。反应用 DCM 稀释, 并小心地用 NaHCO₃ 水溶液碱化, 随后分离各相并用 DCM 萃取水相。合并的有机物用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩以获得灰白色泡沫状产物 (100%), 该产物未经进一步提纯即使用。 (ES⁺)_{m/z} 405 (M+H)⁺; [α]_D²⁰ +42.3 (c = 1.0, MeOH)。

[0272] 步骤 5: (7R)-14-环己基-7-(甲基氨基)-7,8-二氢-6H-吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -11-羧酸甲酯

[0273] (7R)-7-氨基-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -11-羧酸甲酯在 THF 中的溶液 (0.35M) 用 2,2,2-三氟乙基甲酸酯 (1.2 当量) 逐滴处理并在室温下搅拌过夜。真空除去挥发物, 将残留物溶解在 THF 中 (0.11M) 并用 BH₃·DMS 络合物 (在 THF 中 2M; 5 当量) 逐滴处理。所得溶液在室温下搅拌 20 小时。通过小心地加入 HCl/MeOH (1.25M) 猝灭该反应, 所得溶液回流 2 小时。随后真空除去挥发物, 残留物在 NaHCO₃ 饱和水溶液和 EtOAc 之间分配。合并的有机物用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。粗产物通过 FC (EtOAc/PE 80 : 20+1% NEt₃) 提纯以获得产物 (79%)。 (ES⁺)_{m/z}

$z419(M+H)^+; [\alpha]D^{20}+47.4(c=0.46, CHCl_3)$ 。

[0274] 步骤6: (7R)-7-[2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基](甲基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0275] 向(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(1当量;0.38M)在无水MeOH中的溶液中加入(7R)-14-环己基-7-(甲基氨基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯(0.14M)、乙酸(2当量)和乙酸钠(1当量)在无水MeOH中的混合物,该混合物在室温下搅拌15分钟。随后在N₂下以在MeOH中的淤浆形式加入Pd/C(0.3重量当量)。反应容器中的气氛充以H₂,且反应在60℃在H₂气氛(气球)下剧烈搅拌过夜。使反应冷却至室温,用N₂吹扫,并经C盐塞过滤。滤液真空浓缩,残留物通过FC(PE/EtOAc 2.5:1至1.5:1梯度)提纯以获得标题化合物(82%)。(ES⁺)m/z562(M+H)⁺; $[\alpha]D^{20}+67.1(c=0.67, CHCl_3)$ 。

[0276] 步骤7: (7R)-7-[2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基](甲基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸

[0277] 将2N NaOH(水溶液)(6当量)添加到(7R)-7-[2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基](甲基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯在MeOH/THF(3/1)中的溶液(0.02M)中,反应在60℃剧烈搅拌4小时。使反应冷却至室温,随后在真空中减少MeOH/THF的体积。残留物在1N HCl(水溶液)和EtOAc之间分配,确保水相为酸性。水相再次用EtOAc萃取,合并的有机物用水、盐水洗涤,随后干燥(Na₂SO₄)、过滤并真空浓缩。该材料未经进一步提纯即使用。MS(ES⁺)m/z548(M+H)⁺。

[0278] 步骤8: {2-[(7R)-14-环己基-11-[(2,2-二甲氧基乙基)(甲基)氨基]磺酰基]氨基}羰基]-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-7-基}(甲基)氨基]乙基}氨基甲酸叔丁酯

[0279] 向(7R)-7-[2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基](甲基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸在DCM中的溶液(0.15M)中依次加入EDC(1.8当量)、N-(2,2-二甲氧基乙基)-N-甲基磺酰胺(1.8当量)(如步骤1中所述制备)和DMAP(1.2当量)。混合物在40℃搅拌1.5小时。进一步引入EDC(0.48当量)和磺酰胺(0.5当量),并持续加热1小时。使反应在搅拌下冷却过夜。反应用EtOAc稀释并用1N HCl(水溶液)洗涤。水相用EtOAc萃取,合并有机物,用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)、过滤并真空浓缩,留下棕色胶质物。残留物通过RP-HPLC(Waters Xterra柱;MeCN/H₂O/0.1% TFA梯度)提纯。将含有纯化化合物的级分合并和冻干,获得白色粉末状产物(44%)。MS(ES⁺)m/z728(M+H)⁺。

[0280] 步骤9: (7R)-7-[(2-氨基乙基)(甲基)氨基]-14-环己基-N-[[甲基(2-氧代乙基)氨基]磺酰基]-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-甲酰胺(carboxamide)

[0281] 将{2-[(7R)-14-环己基-11-[(2,2-二甲氧基乙基)-(甲基)氨基]磺酰基]氨基}羰基]-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]-苯并噁唑辛-7-基}(甲基)氨基]乙基}氨基甲酸叔丁酯(0.03M)在DCM中的溶液在室温下用TFA(100当量)和水(180当量)处理,所得混合物在40℃剧烈搅拌3小时。真空除去挥发物,残留物用Et₂O稀释并再蒸发以驱除过量TFA。产物未经进一步提纯即用在后继步骤中。MS(ES⁺)m/z582(M+H)⁺;

600 (M+H₂O+H)⁺。

[0282] 步骤10: (7R)-14-环己基-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0283] 在室温下将催化性的HOAc添加到甲基(7R)-7-[(2-氨基乙基)(甲基)氨基]-14-环己基-N-[[甲基(2-氧代乙基)氨基]磺酰基]-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-11-甲酰胺(0.006M)在MeOH中的溶液中,接着加入NaCNBH₃(5当量),反应搅拌30分钟。引入另外的NaCNBH₃(5当量),反应搅拌30分钟。真空除去挥发物,将残留物导入在MeCN中,过滤除去不溶材料并真空浓缩。残留物通过RP-HPLC(Waters Xterra柱;MeCN/H₂O/0.1% TFA梯度)提纯。将含有纯化合物的级分合并并冻干以获得白色粉末状产物(15%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆+TFA, 335K) δ 1.14-1.22(m, 1H), 1.31-1.40(m, 2H), 1.53-1.57(m, 1H), 1.68-1.75(m, 2H), 1.91-2.07(m, 4H), 2.39(s, 3H), 2.63-2.68(m, 1H), 2.97(s, 3H), 3.04-3.45(m, 7H), 3.47-3.49(m, 1H), 3.98-4.15(m, 2H), 4.16-4.18(m, 1H), 4.45-4.59(m, 1H), 4.61-4.64(m, 1H), 7.31-7.44(m, 4H), 7.55-7.58(m, 1H), 7.92(d, J 8.7, 1H), 8.03(s, 1H); (ES⁺)m/z 566 (M+H)⁺。[α]_D²⁰ = +73.2(c = 0.7, DMSO)。

[0284] 实施例2: (7R)-14-环己基-18,21,24-三甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0285] 将甲醛(10当量)(37重量%水溶液)添加到(7R)-14-环己基-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基-硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物(实施例1)的甲醇溶液中,接着加入HOAc(cat.)和NaCNBH₃(5当量)。30分钟后进一步加入5当量NaCNBH₃和HCHO(37%水溶液)。真空除去挥发物,残留物用MeCN处理。滤去不可溶的残留物,将所得MeCN溶液真空浓缩。通过自动化RP-HPLC提纯,用0.1% TFA缓冲的MeCN/TFA梯度洗脱。将含产物的级分合并并冷冻干燥以获得白色粉末状产物(26%)。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆+TFA, 300K) δ 1.12-1.20(m, 1H), 1.28-1.41(m, 2H), 1.45-1.51(m, 1H), 1.66-1.74(m, 2H), 1.82-1.88(m, 1H), 1.89-2.00(m, 3H), 2.64-2.71(m, 4H), 2.92(s, 3H), 3.03(s, 3H), 3.37-3.62(m, 7H), 3.69-3.77(m, 1H), 3.91-3.99(m, 1H), 4.07-4.16(m, 1H), 4.21-4.28(m, 1H), 4.39-4.48(m, 1H), 4.68-4.74(m, 1H), 7.28-7.39(m, 3H), 7.5(d, J 8.3, 1H), 7.55-7.59(m, 1H), 7.94(d, J 8.3, 1H), 8.09(s, 1H); (ES⁺)m/z 580 (M+H)⁺。

[0286] 实施例3: (7R)-14-环己基-21-乙基-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0287] 将乙醛(10当量)添加到(7R)-14-环己基-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物(实施例1)的甲醇溶液中,接着加入HOAc(cat.)和NaCNBH₃(5当量)。30分钟后,真空除去挥发物,残留物如实施例1中所述用MeCN处理。通过自动化RP-HPLC提纯,用0.1% TFA缓冲的MeCN/TFA梯度洗脱。将含产物的级分合并并冷冻干燥以获得白色粉末状产物(24%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 300K) δ 1.14-1.23(m, 4H),

1.28-1.37 (m, 2H), 1.40-1.47 (m, 1H), 1.64-1.72 (m, 2H), 1.80-1.87 (m, 1H), 1.89-1.98 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.62-2.69 (m, 1H), 2.91-3.00 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.12-3.58 (m, 8H), 3.82-3.97 (m, 2H), 4.01-4.07 (m, 1H), 4.34-4.39 (m, 1H), 4.54-4.59 (m, 1H), 7.31-7.39 (m, 3H), 7.46 (d, J 8.8, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.91 (d, J 8.8, 1H), 8.05 (s, 1H); (ES⁺)m/z 594 (M+H)⁺。

[0288] 实施例4:(7R)-14-环己基-21-异丙基-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0289] 将丙酮(130当量)添加到(7R)-14-环己基-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物(实施例1)的甲醇溶液中,接着加入HOAc(cat.)和NaCNBH₃(40当量)。将反应升温至40℃2小时,随后在室温下搅拌过夜。真空除去挥发物,残留物用MeCN处理。滤去不可溶物,所得MeCN溶液真空浓缩。通过自动化RP-HPLC提纯,用0.1%TFA缓冲的MeCN/TFA梯度洗脱。将含产物的级分合并并冷冻干燥以获得白色粉末状产物(22%)。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆+TFA, 320K) δ 1.12-1.22 (m, 4H), 1.28-1.39 (m, 5H), 1.40-1.47 (m, 1H), 1.65-1.72 (m, 2H), 1.80-1.88 (m, 1H), 1.89-1.98 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.65-2.72 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.12-3.30 (m, 3H), 3.32-3.44 (m, 2H), 3.47-3.61 (m, 3H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.91-4.02 (m, 2H), 4.08-4.15 (m, 1H), 4.38-4.43 (m, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 7.32-7.40 (m, 3H), 7.48 (d, J 8.4, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.92 (d, J 8.4, 1H), 8.09 (s, 1H); (ES⁺)m/z 608 (M+H)⁺。[α]_D²⁰ = +51.6 (c = 1.2, MeOH)。

[0290] 实施例5:(7R)-14-环己基-18-(环丙基甲基)-21,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0291] 步骤1:N-(环丙基甲基)-(2,2-二甲氧基乙胺)

[0292] 将环丙烷甲醛(carboxaldehyde)在MeOH中的溶液(0.2M)用2,2-二甲氧基乙胺(1.2当量)处理。该溶液用冰/水浴冷却,并用NaCNBH₃(1.0当量)逐份处理。所得溶液的pH用AcOH调节至6,反应在室温下保持24小时。将混合物浓缩,用EtOAc稀释,用NaHCO₃饱和水溶液、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩以获得产物(61%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, 300K) δ 0.05-0.07 (m, 2H), 0.15-0.17 (m, 2H), 0.87-0.93 (m, 1H), 2.39-2.41 (m, 2H), 2.64-2.66 (m, 2H), 3.3 (s, 6H), 4.46 (t, J 3.0, 1H), 5.38 (m, 1H)。

[0293] 步骤2:N-(环丙基甲基)-N-(2,2-二甲氧基乙基)磺酰胺

[0294] 将磺酰胺(5当量)添加到N-(环丙基甲基)-(2,2-二甲氧基乙胺)在二氧杂环己烷中的溶液(0.12M)中。反应在回流下搅拌过夜。真空除去溶剂,将残留物导入在EtOAc中,并用H₂O、盐水洗涤,随后干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩以获得粗材料。加入DCM,过滤去除所得沉淀物,同时滤液真空浓缩以获得产物(68%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, 300K) δ 0.15-0.19 (m, 2H), 0.44-0.47 (m, 2H), 1.03-1.05 (m, 1H), 2.95-2.98 (m, 2H), 3.17-3.19 (m, 2H), 3.28 (s, 6H), 4.51 (t, J 5.0, 1H), 6.63 (s, 2H)。

[0295] 步骤3:(7R)-14-环己基-18-(环丙基甲基)-21,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯

并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0296] 用于获得标题化合物的合成方法直接类似于实施例 1 和 2, 使用 N-(环丙基甲基)-N-(2,2-二甲氧基乙基)磺酰胺替代 N-(2,2-二甲氧基乙基)-N-甲基磺酰胺。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆+TFA, 300K) δ 0.23-0.35(m, 2H), 0.42-0.58(m, 2H), 0.91-1.09(m, 1H), 1.14-1.43(m, 3H), 1.49-1.51(m, 1H), 1.62-1.73(m, 2H), 1.82-2.01(m, 4H), 2.58-2.87(m, 4H), 2.92(s, 3H), 3.23-3.25(m, 1H), 3.31-3.75(m, 9H), 3.95-3.99(m, 1H), 4.05-4.15(m, 1H), 4.20-4.26(m, 1H), 4.27-4.41(m, 1H), 4.68-4.70(m, 1H), 7.26-7.37(m, 3H), 7.51(d, J 8.4, 1H), 7.48-7.54(m, 1H), 7.93(d, J 8.4, 1H), 8.09(s, 1H); (ES⁺)m/z 620(M+H)⁺。

[0297] 实施例 6:(20R)-30-环己基-21-甲基-18-氧杂-2-硫杂-1,3,10,21,24-五氮杂六环[22.2.2.1^{5,9}.1^{8,11}.1^{10,20}.0^{12,17}]三十一-5(31),6,8,11(30),12,14,16-七烯-4-酮 2,2-二氧化物

步骤 1:4-(氨基磺酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0299] 将硫酰胺(5 当量)添加到哌嗪-1-羧酸叔丁酯在二氧杂环己烷中的溶液(0.12M)中。反应在回流下搅拌过夜。真空除去溶剂,将残留物导入在 EtOAc 中,并用 H₂O、盐水洗涤,随后干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩以获得粗材料。通过自动化 FC(EtOAc:PE:Et₃N40:60:0.02)提纯以获得标题化合物(70%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, 300K) δ 1.39(s, 9H), 2.88-2.90(m, 4H), 3.37-3.39(m, 4H), 6.78(s, 2H)。

步骤 2:(7R)-7-[(2-氯乙基)(甲基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0301] 将 HOAc(cat.) 添加到 (7R)-14-环己基-7-(甲基氨基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯(如实施例 1, 步骤 5 中所述制备)(0.03M)和氯乙醛(在水中 50 重量%; 1.5 当量)在 MeOH 中的搅拌的混合物中。引入 NaCNBH₃(1.5 当量), 反应在 60℃ 加热 2 小时。使反应冷却至室温, 并在水和 EtOAc 之间分配。有机物用饱和 NaHCO₃(水溶液)、盐水洗涤, 随后干燥(Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。该材料未经进一步提纯即使用。(ES⁺)m/z 480(M+H)⁺; 482(M+H)⁺。

步骤 3:(7R)-7-[(2-氯乙基)(甲基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸

[0303] BBr₃(在 DCM 中的 1M 溶液; 6 当量)在 0℃ 添加到 (7R)-7-[(2-氯乙基)(甲基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯在 DCM 中的溶液(0.03M)中。完全加入后, 移除冷却浴, 反应在室温下搅拌 15 分钟。反应随后在 1N HCl(水溶液)和 EtOAc 之间分配。有机物用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。所得羧酸未经进一步提纯即使用。(ES⁺)m/z 466(M+H)⁺; 468(M+H)⁺。

步骤 4:4-[(7R)-7-[(2-氯乙基)(甲基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-基]羧基)氨基]磺酰基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0305] 向 (7R)-7-[(2-氯乙基)(甲基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸在 DCM 中的溶液(0.15M)中依次加入 EDC(1.5 当量)、4-(氨基磺酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.5 当量)(如步骤 1 中所述制备)和 DMAP(3 当量)。混合物在 40℃ 搅拌 2 小时。进一步引入 EDC(1.5 当量)和受保护的(氨基磺酰基)

哌嗪 (1 当量), 并继续加热 2 小时。再引入 EDC (0.5 当量) 和受保护的 (氨基磺酰基) 哌嗪 (0.5 当量), 并继续加热 1 小时。使反应冷却, 随后在 EtOAc 和 1N HCl (水溶液) 之间分配。水相用 EtOAc 萃取, 合并有机物, 用饱和 NaHCO₃ (水溶液)、盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩, 留下黄色胶质物。 (ES⁺)m/z 713 (M+H)⁺; 715 (M+H)⁺。

[0306] 步骤 5: (7R)-7-[(2-氯乙基)(甲基)氨基]-14-环己基-N-(哌嗪-1-基磺酰基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-甲酰胺

[0307] 将 TFA (100 当量) 添加到 4-[(((7R)-7-[(2-氯乙基)(甲基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-基) 羰基) 氨基] 磺酰基} 哌嗪-1-羧酸叔丁酯在 DCM 中的搅拌的溶液 (0.12M) 中。反应在 40°C 温热 1.5 小时。使反应冷却至室温, 随后真空除去挥发物, 用 Et₂O 稀释并再浓缩以驱除过量 TFA。该材料未经进一步提纯即使用。 (ES⁺)m/z 613 (M+H)⁺; 615 (M+H)⁺

[0308] 步骤 6: (20R)-30-环己基-21-甲基-18-氧杂-2-硫杂-1,3,10,21,24-五氮杂六环[22.2.2.1^{5,9}.1^{8,11}.1^{10,20}.0^{12,17}]三十一-5(31),6,8,11(30),12,14,16-七烯-4-酮 2,2-二氧化物

[0309] 将 DIPEA (20 当量) 添加到 (7R)-7-[(2-氯乙基)(甲基)氨基]-14-环己基-N-(哌嗪-1-基磺酰基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-甲酰胺在 MeCN 中的溶液 (0.001M) 中, 该混合物在微波 (SmithCreator) 中在 150°C 辐射 5 分钟。真空除去挥发物, 残留物通过 RP-HPLC 提纯, 用 0.1% TFA 缓冲的 MeCN/TFA 梯度洗脱。将含产物的级分合并并冷冻干燥以获得白色粉末状产物 (对步骤 2 至 6 总体为 26%)。 ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆+TFA, 330K) δ 1.12-1.20 (m, 1H), 1.29-1.37 (m, 2H), 1.47-1.49 (m, 1H), 1.68-1.72 (m, 2H), 1.82-1.99 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.69-2.74 (m, 1H), 2.96-2.99 (m, 1H), 3.12-3.19 (m, 1H), 3.31-3.61 (m, 8H), 3.71-3.89 (m, 2H), 4.03-4.07 (m, 1H), 4.11-4.18 (m, 2H), 4.52-4.58 (m, 1H), 4.62-4.68 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.48 (d, J 8.4, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.91 (d, J 8.4, 1H), 7.95 (s, 1H); (ES⁺)m/z 592 (M+H)⁺。

[0310] 实施例 7: (7S)-14-环己基-18,21-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥氧桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0311] 步骤 1: N-苄基-2-氯-N-甲基乙铵 (ethanaminium) 氯化物

[0312] 将 2-[(苄基)(甲基)氨基]乙醇逐滴添加到过量 SOCl₂ (50 当量) 中, 混合物在 35°C 加热 16 小时。真空除去挥发物, 残余的油用 Et₂O 研制从而以定量收率获得白色固体状的标题化合物。 (ES⁺)m/z 184 (M+H)⁺; 186 (M+H)⁺。

[0313] 步骤 2: N-苄基-2-[((7S)-11-羧基-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-7-基) 氧基]-N-甲基乙铵氯化物

[0314] 向 (7S)-14-环己基-7-羟基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯 (如国际专利申请 W02006/046030 中所述制备) 在甲苯中的悬浮液 (0.05M) 中加入 10 当量的 30% w/w NaOH 水溶液, 随后加入 0.25 当量 NBu₄Br。搅拌 30 分钟后, 加入 2.5 当量 N-苄基-2-氯-N-甲基乙铵氯化物, 反应混合物在 60°C 搅拌 16 小时。将反应混合物真空浓缩, 残留物通过 RP-HPLC (Waters Xterra prep. C18 柱, 5 μ m, 19x100mm。流动相: 用 0.1% TFA 缓冲的 MeCN/H₂O) 提纯。将含有纯化化合物的级分合并并在 HCl 存在下

冷冻干燥以获得白色粉末状的标题化合物 (25%)。(ES⁺)_{m/z}539(M+H)⁺。

[0315] 步骤 3:(7S)-7-{2-[苄基(甲基)氨基]乙氧基}-14-环己基-N-[(2,2-二甲氧基乙基)(甲基)氨基]磺酰基}-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-甲酰胺

[0316] N-苄基-2-[(7S)-11-羧基-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-7-基]氧基}-N-甲基乙铵氯化物和 DMAP(3 当量)在无水 DCM 中的溶液(0.06M)用 EDC(1.5 当量)和 N-(2,2-二甲氧基乙基)-N-甲基磺酰胺(如实施例 1,步骤 1 中所述制备)处理。该混合物在 40℃搅拌 14 小时,随后用 EtOAc 稀释,用 NaHCO₃ 饱和水溶液和盐水洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩以获得标题化合物。该产物未经进一步提纯即用在下一步骤中。(ES⁺)_{m/z}719(M+H)⁺。

[0317] 步骤 4:(7S)-14-环己基-N-[(2,2-二甲氧基乙基)(甲基)氨基]磺酰基}-7-[2-(甲基氨基)乙氧基]-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-甲酰胺

[0318] 将 Pd/C(1 当量)添加到 (7S)-7-{2-[苄基(甲基)氨基]乙氧基}-14-环己基-N-[(2,2-二甲氧基乙基)(甲基)氨基]磺酰基}-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-甲酰胺在 MeOH 中的溶液(0.06M)中。所得混合物在 H₂ 气氛下搅拌 12 小时。将混合物过滤,随后真空浓缩以获得标题化合物。该产物未经进一步提纯即用在下一步骤中。(ES⁺)_{m/z}629(M+H)⁺。

[0319] 步骤 5:(7S)-14-环己基-7-[2-(甲基氨基)乙氧基]-N-[(甲基(2-氧代乙基)氨基]磺酰基}-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-甲酰胺

[0320] (7S)-14-环己基-N-[(2,2-二甲氧基乙基)(甲基)氨基]磺酰基}-7-[2-(甲基氨基)乙氧基]-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-甲酰胺(0.06M)在 DCM 中的溶液用过量的 TFA 和 H₂O(>50 当量)处理。该混合物在 40℃搅拌 30 分钟。将所有挥发物真空浓缩以获得标题化合物,其未经进一步提纯即使用。(ES⁺)_{m/z}583(M+H)⁺。

[0321] 步骤 6:(7S)-14-环己基-18,21-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥氧桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0322] (7S)-14-环己基-7-[2-(甲基氨基)乙氧基]-N-[(甲基(2-氧代乙基)氨基]磺酰基}-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-甲酰胺在 MeOH 中的溶液(4mM)用 NaBH₃CN(10 当量)处理。将该混合物在室温下搅拌过夜,随后用几滴 NaHCO₃ 饱和水溶液猝灭,并真空浓缩。粗产物通过自动化 RP-MS-HPLC(Waters Xterra prep. C18 柱,5μm,19x100mm。流动相:用 0.1% TFA 缓冲的 MeCN/H₂O)提纯。将含有纯化化合物的级分合并并冷冻干燥以获得白色粉末状的标题化合物(5%;经步骤 3-6)。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆+TFA, 335K) δ 1.10-1.40(m, 4H), 1.50-1.60(m, 1H), 1.60-1.70(m, 2H), 1.80-1.90(m, 1H), 1.90-2.0(m, 2H), 2.60-2.75(m, 1H), 2.80(s, 3H), 3.05(s, 3H), 3.20-3.60(m, 4H), 3.70-4.00(m, 6H), 4.00-4.10(m, 1H), 4.10-4.30(m, 1H), 4.85-4.95(m, 1H), 7.15-7.25(m, 2H), 7.25-7.35(m, 1H), 7.35-7.45(m, 1H), 7.45-7.55(m, 1H), 7.85(d, J 8.4, 1H), 8.25(s, 1H);(ES⁺)_{m/z}567(M+H)⁺。

[0323] 实施例 8:(7R)-14-环己基-18,21,24-三甲基-3-(吡啶-2-基甲氧基)-7,8-二

氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0324] 步骤 1: 4-甲基苯磺酸 4-溴-3-羟基苯基酯

[0325] 将 K_2CO_3 (3 当量) 添加到 4-溴间苯二酚 (0.35M) 和 TsCl (1.2 当量) 在丙酮中的搅拌的混合物中, 该混合物在 50°C 搅拌 18 小时。真空除去挥发物, 残留物在 6N HCl (水溶液) 和 EtOAc 之间分配。合并的有机级分用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空蒸发以获得标题化合物。该产物未经进一步提纯即用在下一步骤中。 $(ES^+)m/z$ 343, 345 (M+H)⁺。

[0326] 步骤 2: 4-甲基苯磺酸 4-溴-3-(甲氧基甲氧基)苯基酯

[0327] 4-甲基苯磺酸 4-溴-3-羟基苯基酯在无水 DMF 中的溶液 (1.0M) 用 NaH (1.2 当量在矿物油中的 60% 分散体) 处理, 并将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。随后逐滴加入氯甲基甲基醚 (1.2 当量), 将该混合物在室温下搅拌过夜。用 EtOAc 稀释该混合物, 有机相用 1N HCl 和盐水洗涤, 随后干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩。粗产物通过 FC (PE/EtOAc 1/9) 提纯以获得标题化合物 (77%)。 $(ES^+)m/z$ 387, 389 (M+H)⁺。

[0328] 步骤 3: (2-(甲氧基甲氧基)-4-[(4-甲基苯基)磺酰基]氧基)苯基)硼酸

[0329] 向 4-甲基苯磺酸 4-溴-3-(甲氧基甲氧基)苯基酯在 THF/甲苯混合物 (1 : 3) 中的溶液 (0.30M) 中加入硼酸三异丙酯, 随后将该混合物冷却至 -78°C。通过注射泵经 1.5 小时向该冷溶液中加入 n-BuLi (在己烷中 2.5M; 1.5 当量)。将该混合物在 -78°C 再搅拌 2 小时, 随后使其升温至室温过夜。将该混合物用 EtOAc 稀释, 并用 1N HCl 洗涤, 用 EtOAc 再萃取该水相部分两次。合并的有机物用 $NaHCO_3$ 饱和水溶液和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩以获得产物, 该产物可以以粗产物形式直接使用, 或通过 FC (PE/EtOAc 9/1) 提纯以获得标题化合物 (43%)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 300K) δ 2.42 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 5.06 (s, 2H), 6.64-6.69 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 3H), 7.74 (d, J 8.3, 2H); $(ES^+)m/z$ 353 (M+H)⁺。

[0330] 步骤 4: 3-环己基-2-(2-(甲氧基甲氧基)-4-[(4-甲基苯基)磺酰基]氧基)苯基)-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

[0331] 将 2-溴-3-环己基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯 (如国际专利申请 W02004/087714 中制备)、(2-(甲氧基甲氧基)-4-[(4-甲基苯基)-磺酰基]氧基)苯基)硼酸 (1 当量) 和双(三苯基膦)氯化钯 (II) (0.1 当量) 溶解在二氧杂环己烷中 (0.08M)。将该溶液脱气并用氩气吹扫。加入 $2MNa_2CO_3$ 水溶液 (1 当量), 将该混合物加热至 100°C。在 3 小时后将温度升至 110°C。加热持续过夜。蒸发所有挥发物, 将残留材料溶解在 EtOAc 中。该溶液用 1N HCl 水溶液、 $NaHCO_3$ 饱和水溶液和盐水洗涤。经 Na_2SO_4 干燥后, 真空蒸发所有挥发物。对残留材料施以 FC (PE : EtOAc, 8 : 2)。蒸发产物级分后, 获得浅橙色非晶固体形式的产物 (58%)。 $(ES^+)m/z$ 564 (M+H)⁺。

[0332] 步骤 5: 3-环己基-2-[4-羟基-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

[0333] 将 3-环己基-2-(2-(甲氧基甲氧基)-4-[(4-甲基苯基)磺酰基]氧基)-苯基)-1H-吡啶-6-羧酸甲酯悬浮在 MeOH 中 (0.18M), 加入 NaOMe (5 当量)。该混合物在封闭容器中升温至 80°C。4 小时后再加入 NaOMe (5 当量)。该混合物温热过夜。将该混合物冷却至室温, 向该混合物中加入 1N HCl 水溶液。用 H_2O 稀释后, 该混合物用 EtOAc 萃取。分离有机相, 并用 $NaHCO_3$ 饱和水溶液和盐水洗涤。经 Na_2SO_4 干燥后, 真空蒸发所有挥发物。

残留材料用 PE : EtOAc (8 : 2) 经硅胶垫过滤。获得淡黄色非晶固体形式的产物 (49%)。
(ES⁺)m/z410 (M+H)⁺。

[0334] 步骤 6 : 3-环己基-2-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

[0335] 将 3-环己基-2-[4-羟基-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-1H-吡啶-6-羧酸甲酯溶解在 DMF (0.17M) 中并加入 Cs₂CO₃ (1.05 当量)。将该混合物搅拌 20 分钟,随后加入 2-溴甲基吡啶 (1.05 当量),在室温下搅拌该悬浮液。在 4 小时后加入 Cs₂CO₃ (0.3 当量),将该混合物搅拌过夜。由于反应未完全,将该混合物升温至 35℃ 历时 30 分钟。该混合物用 EtOAc 稀释,并用 1N HCl 水溶液、NaHCO₃ 饱和水溶液和盐水萃取。经 Na₂SO₄ 干燥后,真空蒸发所有挥发物。获得米色非晶固体形式的产物 (89%)。(ES⁺)m/z501 (M+H)⁺。

[0336] 步骤 7 : 3-环己基-2-[2-羟基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

[0337] 将 3-环己基-2-[2-(甲氧基甲氧基)-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-1H-吡啶-6-羧酸甲酯溶解在 MeOH 中 (0.5M)。加入 3N HCl (2 当量),随后再加入 MeOH。将该混合物升温至 80℃ 历时 6 小时。此时已经形成澄清溶液。真空蒸发所有挥发物,并将残留材料溶解在 DCM 中。该溶液用 NaHCO₃ 饱和水溶液和盐水洗涤。经 Na₂SO₄ 干燥后,真空蒸发所有挥发物,留下米色非晶固体 (定量的)。(ES⁺)m/z457 (M+H)⁺。

[0338] 步骤 8 : 3-环己基-2-[2-[(2S)-环氧乙烷-2-基甲氧基]-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

[0339] 将 3-环己基-2-[2-羟基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-1H-吡啶-6-羧酸甲酯溶解在 DMF 中 (0.1M),并加入 CsF (3 当量)。使所得混合物升温至 30℃。该荧光混合物用 (S)-(+)-缩水甘油基甲苯磺酸酯 (1.2 当量) 处理,并在 30℃ 搅拌过夜。该混合物用 EtOAc 稀释,并用 H₂O、NaHCO₃ 饱和水溶液和盐水萃取。经 Na₂SO₄ 干燥后,真空蒸发所有挥发物。获得褐色的粘性残留物 (99%)。(ES⁺)m/z513 (M+H)⁺。

[0340] 步骤 9 : (7S)-14-环己基-7-羟基-3-(吡啶-2-基甲氧基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0341] 将 3-环己基-2-[2-[(2S)-环氧乙烷-2-基甲氧基]-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-1H-吡啶-6-羧酸甲酯溶解在 DMF 中 (0.1M),将该溶液在 65℃ 缓慢添加到 Cs₂CO₃ 在 DMF 中的悬浮液 (0.5 当量) 中。在 1 小时后,该混合物用 Et₂O 稀释。该溶液用 H₂O、NaHCO₃ 饱和水溶液和盐水萃取。经 Na₂SO₄ 干燥后,真空蒸发所有挥发物以留下橙色非晶固体。产物通过 FC (PE : EtOAc, 1 : 1+1% NEt₃ 以洗掉残留原材料,随后 EtOAc : MeOH, 9 : 1+1% NEt₃) 提纯。获得淡黄色非晶固体形式的产物 (62%)。(ES⁺)m/z513 (M+H)⁺。

[0342] 步骤 10 : (7R)-7-叠氮基-14-环己基-3-(吡啶-2-基甲氧基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0343] 将 (7S)-14-环己基-7-羟基-3-(吡啶-2-基甲氧基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯溶解在 THF 中 (60mM),并加入 PPh₃ (1.2 当量)。该溶液冷却至 0℃,并用 DIPEA (1 当量) 处理,接着缓慢加入 DIAD (1.2 当量)。该混合物在此温度下保持搅拌 5 分钟,随后逐滴加入 DPPA 在 THF 中的溶液 (1.2 当量)。完全添加后,将该混合物在 0℃ 进一步搅拌 30 分钟,随后在室温下继续搅拌。由于 1 小时后没有观察到反

应,在室温下再加入在 THF 中的 PPh_3 (1.2 当量)、在 THF 中的 DIAD (1.2 当量) 和在 THF 中的 DPPA (0.6 当量)。观察到形成沉淀物。在室温下继续搅拌 1 小时,此后 UPLC-MS 表明完全转化。该混合物未经进一步处理即用于下一反应 (quant)。(ES⁺)m/z538 (M+H)⁺。

[0344] 步骤 11:(7R)-7-氨基-14-环己基-3-(吡啶-2-基甲氧基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0345] 来自前一步骤的反应物用 PPh_3 在 THF 中的溶液 (1.3 当量) 处理。3 小时后加入 H_2O 。将该混合物升温至 50℃ 过夜。该混合物用 EtOAc 稀释,随后用 H_2O 、 NaHCO_3 饱和水溶液和盐水萃取。经 Na_2SO_4 干燥后,真空蒸发所有挥发物以留下淡黄色油。将该材料溶解在 THF/MeOH (2 : 1) 中。该混合物用水稀释,加入 3N HCl 水溶液。所得混合物用 EtOAc 彻底洗涤。将合并的有机相弃置。通过添加固体 Na_2CO_3 ,将水相碱化至 pH = 8。所得混合物用 EtOAc 萃取两次。合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥,并真空蒸发。获得淡黄色非晶固体形式的产物 (61%)。(ES⁺)m/z512 (M+H)⁺。

[0346] 步骤 12:(7R)-7-({2-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]乙基}氨基)-14-环己基-3-(吡啶-2-基甲氧基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0347] 将 (7R)-7-氨基-14-环己基-3-(吡啶-2-基甲氧基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯溶解在 $\text{HC}(\text{OMe})_3$ (50 当量) 中,并加入甲基(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯 (1.6 当量,根据 Tetrahedron 2002, 58, 1719-1737 制备) 在 $\text{HC}(\text{OMe})_3$ (50 当量) 中的溶液。将该混合物在室温下搅拌过夜以便生成亚胺。蒸发所有挥发物,将残留材料溶解在 MeOH/HOAc 中 (0.05M)。加入 NaCNBH_3 (1 当量),该混合物在室温下搅拌 1 小时。除生成所需产物外,观察到一定程度上生成 N-甲酰基产物。该溶液直接用于下一步骤。(ES⁺)m/z669 (M+H)⁺。

[0348] 步骤 13:(7R)-7-[{2-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]乙基}(甲基)氨基]-14-环己基-3-(吡啶-2-基甲氧基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0349] 向来自前一步骤的含有 NaCNBH_3 的 (7R)-7-({2-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]乙基}氨基)-14-环己基-3-(吡啶-2-基甲氧基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯在 MeOH/HOAc 中的溶液中加入 HCHO 在水中的 37% 溶液 (1 当量) 并在室温下继续搅拌。1 小时后,所有挥发物蒸发。残留材料用 Et_2O 溶解,并将所得溶液用 NaHCO_3 饱和水溶液和用盐水洗涤。经 Na_2SO_4 干燥后,真空蒸发所有挥发物。对黄色残留物施以 FC (PE : EtOAc, 6 : 4+1% NEt_3)。蒸发溶剂后,获得无色固体状产物 (44%)。该材料未经进一步表征即用于下一反应。(ES⁺)m/z683 (M+H)⁺。

[0350] 步骤 14:(7R)-7-[{2-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]乙基}(甲基)氨基]-14-环己基-3-(吡啶-2-基甲氧基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸

[0351] 向 (7R)-7-[{2-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]乙基}(甲基)氨基]-14-环己基-3-(吡啶-2-基甲氧基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯在二氧杂环己烷中的溶液 (0.1M) 中加入 2M KOH 溶液 (3 当量)。将该混合物升温至 60℃。4 天后,加入 1N HCl 以中和该混合物,并真空蒸发所有挥发物。残留材料在真空

中干燥,且未经进一步提纯即使用。(ES⁺)m/z 669(M+H)⁺。

[0352] 步骤 15: 2-[[[(7R)-14-环己基-11-[(2,2-二甲氧基乙基)(甲基)氨基]磺酰基]氨基]羰基]-3-(吡啶-2-基甲氧基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-7-基](甲基)氨基]乙基}甲基氨基甲酸叔丁酯

[0353] 将 (7R)-7-[[2-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]乙基](甲基)氨基]-14-环己基-3-(吡啶-2-基甲氧基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸、N-(2,2-二甲氧基乙基)-N-甲基磺酰胺(2当量,参见实施例1,步骤1)和 DMAP(5当量)溶解在 DCM 中(24mM),并加入 EDC(3当量)。将该混合物升温至 40℃。2 小时后,该混合物用 DCM 稀释,并用 H₂O、NH₄Cl 饱和水溶液和盐水萃取两次。有机相经 Na₂SO₄ 干燥并真空蒸发。获得淡黄色粘性固体形式的产物,未经进一步提纯即使用(91%)。(ES⁺)m/z849(M+H)⁺。

[0354] 步骤 16: (7R)-14-环己基-7-{甲基[2-(甲基氨基)乙基]氨基}-N-{[甲基(2-氧代乙基)氨基]磺酰基}-3-(吡啶-2-基甲氧基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-甲酰胺

[0355] 将 2-[[[(7R)-14-环己基-11-[(2,2-二甲氧基乙基)(甲基)氨基]-磺酰基]氨基]羰基]-3-(吡啶-2-基甲氧基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-7-基](甲基)氨基]乙基}甲基氨基甲酸叔丁酯溶解在 DCM/H₂O/TFA(8:1:3, 15mM)中。将该混合物升温至 40℃。30 分钟后,真空蒸发所有挥发物,残留材料与甲苯共蒸发两次。剩余的黄色油未经进一步提纯即用于下一反应。

[0356] 步骤 17: (7R)-14-环己基-18,21,24-三甲基-3-(吡啶-2-基甲氧基)-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0357] 将 (7R)-14-环己基-7-{甲基[2-(甲基氨基)乙基]氨基}-N-{[甲基(2-氧代乙基)氨基]磺酰基}-3-(吡啶-2-基甲氧基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-甲酰胺溶解在 MeOH 中(1.7mM),加入 NEt₃(3.3当量)和 HOAc(6.6当量),接着加入 NaCNBH₃(2当量)。1 小时后,真空蒸发所有挥发物。将该材料溶解在 DMSO 中,并通过制备性 RP-HPLC 提纯。在将产物级分冻干后,获得无色非晶材料形式的产物(27%,TFA-盐)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆,300K, TFA-盐) δ: 8.62(d,1H, J 4.52), 7.99(s,1H), 7.89(d, 2H, 8.60), 7.60(d,1H, J7.80), 7.44-7.38(m,2H), 7.28(d,1H, J 8.20), 7.03-7.01(m, 2H), 5.30(d,1H, J 12.80), 5.25(d,1H, J 12.80), 4.55-4.51(m,1H), 4.34-4.32(m,1H), 4.10-4.05(m,1H), 3.98-3.85(m,2H), 3.51-3.45(m,2H), 3.33-3.10(m,5H), 3.00(s, 3H), 2.99-2.90(m,1H), 2.83(s,3H), 2.66-2.62(m,1H), 2.34(s,3H), 1.92-1.67(m,6H), 1.45-1.13(m,4H); (ES⁺)m/z687(M+H)⁺。

[0358] 实施例 9: 13-环己基-5,17,20,23-四甲基-6,7-二氢-5H-10,6-(亚甲基亚氨基硫代亚氨基桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-d][1,4]苯并二氮杂革-14-酮 16,16-二氧化物

[0359] 步骤 1: 13-环己基-6,7-二氢-5H-吡啶并[1,2-d][1,4]苯并二氮杂革-6,10-二羧酸二甲酯

[0360] 将 2-溴-3-环己基-吡啶-6-羧酸甲酯(如国际专利申请 W02004/087714 中所述制备)、2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(borolane)-2-基)苯胺(1.4当

量)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.1 当量)溶解在二氧杂环己烷 (0.08M) 中,并加入 2M 的 Na_2CO_3 溶液 (1 当量)。将该混合物脱气并用 Ar 吹扫。该混合物在 Ar 气氛下加热至 100°C 。6 小时后,将该混合物冷却至室温并真空蒸发所有挥发物。将残留材料溶解在 DCM 中,并加入 PE。将该混合物搅拌 3 天。滤出所得沉淀物,并再溶解在 DCM 中。产物 2-(2-氨基苯基)-3-环己基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯用 PE 从该溶液中沉淀,并在过滤和真空干燥后以米色粉末形式获得 (68%)。 $(\text{ES}^+)_{\text{m/z}} 349 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0361] 将前述化合物溶解在 MeCN 中 (0.07M),并加入 Bu_4NBr (0.3 当量),接着加入 K_2CO_3 (6 当量)。将 α -氯代丙烯酸乙酯 (1.7 当量)添加到该混合物中,其随后加热至 60°C 过夜。真空蒸发所有挥发物,将残留材料与 EtOAc 混合。该悬浮液用 10% 柠檬酸、 NaHCO_3 饱和水溶液和盐水萃取。经 Na_2SO_4 干燥后,真空蒸发所有挥发物。通过 FC (PE, 随后 PE : EtOAc, 9 : 1; 随后 PE : EtOAc, 8 : 2) 将残留材料提纯。溶剂蒸发后,获得浅黄色固体状产物 (84%)。 $(\text{ES}^+)_{\text{m/z}} 433 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0362] 步骤 2: 13-环己基-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[1,2-d][1,4]苯并二氮杂~~革~~-6,10-二羧酸二甲酯

[0363] 将 13-环己基-6,7-二氢-5H-吡啶并[1,2-d][1,4]苯并二氮杂~~革~~-6,10-二羧酸二甲酯溶解在无水 MeOH 中 (0.05M),并加入 HOAc。该混合物用 HCHO 在水中的 37% 溶液 (1.2 当量)处理,随后加入 NaCNBH_3 (1.2 当量)。该溶液在室温下搅拌 2 小时。产物通过 FC (PE : EtOAc, 9 : 1, 0.5% NEt_3) 分离。溶剂蒸发后,获得无色固体 (quant.)。 $(\text{ES}^+)_{\text{m/z}} 447 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0364] 步骤 3: 13-环己基-6-(羟基甲基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[1,2-d][1,4]苯并二氮杂~~革~~-10-羧酸甲酯

[0365] 将 13-环己基-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[1,2-d][1,4]苯并二氮杂~~革~~-6,10-二羧酸二甲酯溶解在无水 THF 中 (0.05M),并加入 LiBH_4 (1 当量)。该混合物在室温下搅拌。1 小时后,仅观察到少量转化成产物。加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 络合物 (1 当量),并在室温下搅拌该混合物。2 小时后,再加入 1 当量的 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 络合物,将该混合物搅拌 2 小时。通过加入硅胶,猝灭该混合物,并真空蒸发所有挥发物。通过 FC (PE : EtOAc, 8 : 2) 分离产物。溶剂蒸发后,获得无色固体状产物 (80%)。 $(\text{ES}^+)_{\text{m/z}} 419 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0366] 步骤 4: 13-环己基-6-甲酰基-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[1,2-d][1,4]苯并二氮杂~~革~~-10-羧酸甲酯

[0367] 将 DMSO (5 当量)溶解在 DCM 中,并将该溶液冷却至 -78°C 。在此温度下,缓慢加入草酰氯在 DCM 中的 2M 溶液 (2.5 当量),该混合物在 -78°C 搅拌 25 分钟。在 -78°C 缓慢加入 13-环己基-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[1,2-d][1,4]苯并二氮杂~~革~~-6,10-二羧酸二甲酯 (1 当量)在 DCM 中的溶液 (0.09M),在此温度下继续搅拌 25 分钟。随后加入 NEt_3 (8 当量),将所得淤浆放入 0°C 的冰浴中。将该混合物保持搅拌 90 分钟,随后用 DCM 稀释,并用 NH_4Cl 饱和水溶液、 NaHCO_3 饱和水溶液和盐水萃取。经 Na_2SO_4 干燥后,真空蒸发所有挥发物。获得深黄色固体状产物,该产物在二氧化硅垫上用 DCM 过滤。溶剂蒸发后获得淡黄色固体状产物 (quant.)。 $(\text{ES}^+)_{\text{m/z}} 417 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0368] 步骤 5: 6-[[{2-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]乙基}(甲基)氨基]甲基]-13-环己基-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[1,2-d][1,4]苯并二氮杂^草-10-羧酸

[0369] 将 13-环己基-6-甲酰基-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[1,2-d][1,4]苯并二氮杂^草-10-羧酸甲酯溶解在 MeOH 中 (0.09M), 并加入 HOAc。加入 N,N'-二甲基乙二胺 (4 当量), 将该混合物搅拌 5 分钟。加入 NaCNBH₃ (1.5 当量), 将该混合物搅拌过夜。随后真空蒸发所有挥发物, 将残留材料溶解在 EtOAc 中。该溶液用 NH₄Cl 饱和水溶液、NaHCO₃ 饱和水溶液和盐水萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥后, 真空蒸发所有挥发物。将 13-环己基-5-甲基-6-({甲基[2-(甲基氨基)乙基]氨基}甲基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[1,2-d][1,4]苯并二氮杂^草-10-羧酸甲酯的粗残留物溶解在二氧杂环己烷中 (0.05M), 并加入二碳酸二叔丁酯₂O (2 当量)。将该混合物搅拌 1 小时。随后真空蒸发所有挥发物, 将残留材料溶解在 EtOAc 中。该溶液用 NH₄Cl 饱和水溶液、NaHCO₃ 饱和水溶液和盐水萃取。经 Na₂SO₄ 干燥后, 真空蒸发所有挥发物。残留材料经硅胶垫过滤 (PE : EtOAc, 7 : 3)。溶剂蒸发后, 将 6-[[{2-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]乙基}-(甲基)氨基]甲基]-13-环己基-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[1,2-d][1,4]苯并二氮杂^草-10-羧酸甲酯的粗混合物溶解在二氧杂环己烷中 (0.05M), 并加入 1M KOH 溶液 (2 当量)。将该混合物升温至 60℃。12 小时后, 加入 EtOAc, 该混合物用 10% 柠檬酸水溶液和盐水萃取。经 Na₂SO₄ 干燥有机相后, 真空蒸发所有挥发物。残留固体 (6-[[{2-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]乙基}-(甲基)氨基]甲基]-13-环己基-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[1,2-d][1,4]苯并二氮杂^草-10-羧酸) 未经进一步提纯即用于下一反应 (3 步骤 67%)。(ES⁺)m/z 575(M+H)⁺。

[0370] 步骤 6: 13-环己基-5-甲基-6-({甲基[2-(甲基氨基)乙基]氨基}甲基)-N-[[甲基(2-氧代乙基)氨基]磺酰基]-6,7-二氢-5H-吡啶并[1,2-d][1,4]苯并二氮杂^草-10-甲酰胺

[0371] 将 6-[[{2-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]乙基}(甲基)氨基]甲基]-13-环己基-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[1,2-d][1,4]苯并二氮杂^草-10-羧酸、N-(2,2-二甲氧基乙基)-N-甲基氨磺酰 (2 当量, 实施例 1, 步骤 1) 和 DMAP (5 当量) 溶解在 DCM 中 (0.06M), 并加入 EDC (3 当量)。将该混合物升温至 40℃。在 5 分钟内, 澄清的黄色溶液变为暗褐色。将该混合物搅拌过夜。用 DCM 稀释后, 该溶液用 1N HCl、NaHCO₃ 饱和水溶液和盐水萃取。有机相经 Na₂SO₄ 干燥后, 该溶液用活性炭脱色。真空蒸发所有挥发物, 留下玻璃状棕色固体状的 {2-[(13-环己基-10-[(2,2-二甲氧基乙基)(甲基)氨基]磺酰基)-氨基]羰基]-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[1,2-d][1,4]苯并二氮杂^草-6-基}甲基)(甲基)氨基]乙基}甲基氨基甲酸叔丁酯 (MS(ES⁺)m/z 755(m+H)⁺)。将该材料溶解在 DCM 中 (0.03M) 并加入水。向该双相体系中加入 TFA, 随后将该剧烈搅拌的混合物升温至 40℃。在 2 小时后, 使乙缩醛完全裂解, 同时仍有一些 N-Boc- 保护的材料。再加入 TFA, 直至获得单相体系。继续加热 3 小时。随后真空蒸发所有挥发物, 残留材料与甲苯共蒸发三次。残余的粘性材料用 Et₂O 消化 (digest), 留下暗红色粉末。该材料未经进一步提纯即用于下一反应。(ES⁺)m/z 609(M+H)⁺。

[0372] 步骤 7 : 13- 环己基 -5,17,20,23- 四甲基 -6,7- 二氢 -5H-10,6-(亚甲基亚氨基硫代亚氨基桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-d] [1,4] 苯并二氮杂 草 -14- 酮 16,16- 二氧化物

[0373] 将 13- 环己基 -5- 甲基 -6-({ 甲基 [2-(甲基氨基) 乙基] 氨基 } 甲基) -N-{ [甲基 (2- 氧代乙基) 氨基] 磺酰基 } -6,7- 二氢 -5H- 吡啶并 [1,2-d] [1,4] 苯并二氮杂 草 -10- 甲酰胺溶解在 MeOH 中 (1.5mM), 加入 NEt_3 (3.3 当量) 和 HOAc (6.6 当量), 接着加入 NaCNBH_3 (2 当量)。溶液在室温下搅拌过夜。真空蒸发所有挥发物, 将残留材料溶解在 EtOAc 中。溶液用 1N HCl、 NH_4Cl 饱和水溶液、 NaHCO_3 饱和水溶液和盐水洗涤。有机相经 Na_2SO_4 干燥并真空蒸发。该酸性水相用 NaHCO_3 饱和水溶液碱化并用 EtOAc 萃取。真空蒸发有机相, 并将残留材料与之前获得的材料合并。将该材料溶解在 DMSO 中, 并通过制备性 RP-HPLC 提纯。在产物级分冻干后, 获得浅黄色非晶态材料形式的产物 (11%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 300K, TFA- 盐) δ 8.20 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, J 8.62), 7.53 (d, 1H, J 8.37), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 1H), 4.73 (d, 1H, J 14.86), 3.96 (d, 1H, J 14.86), 3.87-3.67 (m, 1H), 3.56-3.19 (m, 5H), 3.04 (s, 3H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.92-2.67 (m, 9H), 2.45-2.39 (m, 2H), 2.05-1.86 (m, 6H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.55-1.14 (m, 6H); $(\text{ES}^+) m/z$ 593 (M+H) $^+$ 。

[0374] 实施例 10 : 13- 环己基 -3- 甲氧基 -17,20- 二甲基 -6,7- 二氢 -5H-6,10-(桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [2,1-a] [2] 苯并氮杂 草 -14- 酮 16, 16- 二氧化物

[0375] 步骤 1 : (2- 溴 -5- 甲氧基苄基) 甲醇

[0376] 将 2- 溴 -5- 甲氧基苄甲酸 (1 当量) 溶解在无水 THF 中 (0.55M 溶液) 中, 并向该溶液中逐滴加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ 络合物 (2M, 在 THF 中, 1 当量)。将该混合物搅拌过夜, 随后加入在 MeOH 中的 HCl, 使该混合物升温至 60°C。蒸发所有挥发物, 将残留材料溶解在 DCM 中。该溶液用 1N HCl 和用盐水洗涤, 随后经 Na_2SO_4 干燥并真空蒸发。获得无色油 (94%), 其未经进一步表征即用于下一反应。

[0377] 步骤 2 : [(2- 溴 -5- 甲氧基苄基) 氧基] (三异丙基) 硅烷

[0378] 将 (2- 溴 -5- 甲氧基苄基) 甲醇 (1 当量) 溶解在无水 DMF 中 (1.1M 溶液), 并加入咪唑 (1.05 当量)。向该搅拌的溶液中加入三异丙基甲硅烷基氯 (1.1 当量), 并将所得混合物在室温下搅拌 8 小时。真空蒸发所有挥发物, 残留材料在硅胶垫上用 PE/EtOAc (9 : 1) 过滤。真空蒸发后, 获得无色油状的产物 (94%), 其未经进一步表征即用于下一反应。

[0379] 步骤 3 : (4- 甲氧基 -2- { [(三异丙基甲硅烷基) 氧基] 甲基 } 苄基) 硼酸

[0380] 将 [(2- 溴 -5- 甲氧基苄基) 氧基] (三异丙基) 硅烷 (1 当量) 溶解在无水 THF 中 (0.43M 溶液), 并将该溶液冷却至 -78°C。加入 n-BuLi 溶液 (1.6M, 在己烷中, 1.05 当量), 将所得混合物在 -78°C 搅拌 1 小时。随后逐滴加入硼酸三异丙酯 (50%, 在 THF 中, 1.3 当量), 使该混合物升温至室温过夜。加入 1N HCl, 将所得混合物在室温下搅拌 30 分钟。真空除去 THF, 并换成 Et_2O 。有机相用水和用盐水洗涤, 随后经 Na_2SO_4 干燥并真空蒸发。获得无色油状的产物 (64% 收率, 65% 纯), 其未经进一步提纯即用于下一反应。

[0381] 步骤 4 : 3- 环己基 -2-(4- 甲氧基 -2- { [(三异丙基甲硅烷基) 氧基] 甲基 } 苄

基)-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

[0382] 将 2-溴-3-环己基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯(如国际专利申请 W02004/087714 中所述由市售吡啶-6-羧酸甲酯制备)和(4-甲氧基-2-[(三异丙基甲硅烷基)氧基]甲基)苯基)硼酸(1.1 当量)溶解在二氧杂环己烷中(0.125M 溶液),并加入 2M Na_2CO_3 水溶液(3.3 当量)。将该混合物脱气并用氩气吹扫。随后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.1 当量),并将该混合物在氩气气氛下加热至 110°C。在此温度下 5 小时后,真空蒸发所有挥发物,并将残留材料溶解在 EtOAc 中。将该溶液用水和用盐水萃取,随后经 Na_2SO_4 干燥并真空蒸发。残留材料通过 FC(PE : EtOAc, 9 : 1) 提纯。溶剂蒸发后获得灰白色泡沫状产物(81%)。该材料未经进一步表征即用于下一反应。

[0383] 步骤 5:1-烯丙基-3-环己基-2-(4-甲氧基-2-[(三异丙基甲硅烷基)氧基]甲基)苯基)-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

[0384] 将 3-环己基-2-(4-甲氧基-2-[(三异丙基甲硅烷基)氧基]甲基)苯基)-1H-吡啶-6-羧酸甲酯(1 当量)溶解在 DMF 中(0.34M 溶液),并将该溶液脱气。加入 NaH(在矿物油中的 60% 分散体;1.1 当量),将该混合物搅拌 5 分钟。加入烯丙基溴(1.2 当量),继续搅拌 5 小时。真空蒸发所有挥发物,将残留材料溶解在 Et_2O 中。该溶液用 0.5N HCl、 NaHCO_3 饱和水溶液和盐水洗涤。有机相经 Na_2SO_4 干燥后,真空蒸发所有挥发物,残留材料通过 FC(PE : EtOAc, 10 : 1) 提纯。溶剂蒸发后获得无色粘性固体状产物(84%)。该材料未经进一步表征即用于下一反应。

[0385] 步骤 6:1-烯丙基-3-环己基-2-[2-(羟基甲基)-4-甲氧基苯基]-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

[0386] 将 1-烯丙基-3-环己基-2-(4-甲氧基-2-[(三异丙基甲硅烷基)氧基]甲基)苯基)-1H-吡啶-6-羧酸甲酯(1 当量)溶解在 THF 中(0.28M 溶液),并加入氟化四丁基铵在 THF 中的 1M 溶液(1 当量)。将该混合物在室温下搅拌 2 小时,随后真空蒸发所有挥发物,并将残留材料溶解在 Et_2O 中。该溶液用 1N HCl、 NaHCO_3 饱和水溶液和盐水洗涤。有机相经 Na_2SO_4 干燥并真空蒸发。残留材料通过 FC(PE : EtOAc, 8 : 2) 提纯。溶剂蒸发后,获得无色泡沫状产物(88%)。(ES⁺):m/z 434.2 (M+H)⁺。

[0387] 步骤 7:1-烯丙基-3-环己基-2-(2-甲酰基-4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

[0388] 将 DMSO(5 当量)溶解在 DCM 中,将该溶液冷却至 -78°C。向该搅拌的溶液中加入草酰氯(2.5 当量),该混合物保持搅拌 30 分钟。加入 1-烯丙基-3-环己基-2-[2-(羟基甲基)-4-甲氧基苯基]-1H-吡啶-6-羧酸甲酯(1 当量)在 DCM 中的溶液(0.25M 溶液),该混合物在 -78°C 搅拌 30 分钟。加入 Et_3N (8 当量),使该混合物升温至 0°C。在此温度下继续搅拌 2 小时,随后在室温下继续搅拌过夜。该混合物用 DCM 稀释,随后用水、1N HCl、 NaHCO_3 饱和水溶液和盐水洗涤。经 Na_2SO_4 干燥后,真空蒸发所有挥发物。该残留材料通过 FC(PE : EtOAc, 9 : 1) 提纯。溶剂蒸发后获得黄色泡沫状产物(88%)。(ES⁺):m/z 432.1 (M+H)⁺。

[0389] 步骤 8:rel-(3aS,14bS)-10-环己基-13-甲氧基-1-甲基-1,2,3,3a,4,14b-六氢吡啶并[2,1-a]吡咯并[3,2-d][2]苯并氮杂草-7-羧酸甲酯

[0390] 将 1-烯丙基-3-环己基-2-(2-甲酰基-4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

(1 当量) 溶解在甲苯中 (0.05M 溶液), 并加入肌氨酸 (1.1 当量)。加热至 110℃ 90 分钟后, 加入 20 体积% DMF, 并继续加热 2 小时。冷却至室温后, 该混合物用 EtOAc 稀释, 所得溶液用 1N HCl、NaHCO₃ 饱和水溶液和盐水萃取。经 Na₂SO₄ 干燥后, 真空蒸发所有挥发物。残留材料通过 FC(PE : EtOAc, 8 : 2) 提纯。获得无色泡沫状产物 (61%), 其未经进一步表征即用于下一反应。

[0391] 步骤 9 : 13-环己基-3-甲氧基-6-[2-(甲基氨基)乙基]-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂^草-10-羧酸甲酯

[0392] 向 10-环己基-13-甲氧基-1-甲基-1,2,3,3a,4,14b-六氢吡啶并[2,1-a]吡咯并[3,2-d][2]苯并氮杂^草-7-羧酸甲酯在 EtOAc 和 MeOH 1 : 1 中的 0.06M 溶液中加入 Pd/C(10 重量%, 0.5 当量), 该混合物在氢气气氛下在室温下搅拌 18 小时。由于仅检测到痕量的所需化合物, 将该混合物在 50℃ 加热 8 小时。在 C 盐垫上过滤后, 真空除去溶剂, 残留材料未经进一步提纯即用于下一步骤。MS (ES⁺)_{m/z} 461 (M+H)⁺。

[0393] 步骤 10 : 6-{2-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]乙基}-13-环己基-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂^草-10-羧酸甲酯

[0394] 将二碳酸二叔丁酯 (1.5 当量) 和 Et₃N(3 当量) 添加到 13-环己基-3-甲氧基-6-[2-(甲基氨基)乙基]-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂^草-10-羧酸甲酯在 DCM 中的 0.1M 溶液中, 该混合物在室温下搅拌 1 小时。真空除去所有挥发物, 将残留材料溶解在 EtOAc 中。所得溶液用 NaHCO₃ 饱和水溶液和盐水洗涤。有机相经 Na₂SO₄ 干燥, 并真空蒸发。对残留材料施以 FC(PE : EtOAc 2 : 1)。溶剂蒸发后, 获得白色固体状产物 (45% 收率, 两步)。(ES⁺)_{m/z} 561 (M+H)⁺。

[0395] 步骤 11 : 6-{2-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]乙基}-13-环己基-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂^草-10-羧酸

[0396] 向 6-{2-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]乙基}-13-环己基-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂^草-10-羧酸甲酯在二氧杂环己烷中的 0.05M 溶液中加入 1M KOH 水溶液 (10 当量), 将该混合物加热至 70℃。2 小时后, 该混合物用 1N HCl 中和, 随后真空除去所有挥发物。该残留物用 DCM 溶解并过滤除去盐。粗材料未经进一步提纯即用于下一步骤。(ES⁺)_{m/z} 547 (M+H)⁺。

[0397] 步骤 12 : (2-{13-环己基-10-[(2,2-二甲氧基乙基)(甲基)氨基]磺酰基}氨基)羰基]-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂^草-6-基}乙基)甲基氨基甲酸叔丁酯

[0398] 向 6-{2-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]乙基}-13-环己基-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂^草-10-羧酸在 DCM 中的溶液 (0.07M) 中加入 N-(2,2-二甲氧基乙基)-N-甲基氨磺酰 (2 当量, 实施例 1, 步骤 1)、EDC(3 当量) 和 DMAP(5 当量)。该混合物在 40℃ 搅拌 3 小时, 随后用 EtOAc 稀释, 并用 1N HCl、1N NaOH 溶液和盐水洗涤。有机相经 Na₂SO₄ 干燥并真空蒸发, 残留材料未经进一步提纯即用于下一步骤。(ES⁺)_{m/z} 727 (M+H)⁺。

[0399] 步骤 13 : 13-环己基-3-甲氧基-17,20-二甲基-6,7-二氢-5H-6,10-(桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [2,1-a] [2] 苯并氮杂 草 -14-酮 16, 16-二氧化物

[0400] 向 (2-{13-环己基-10-[(2,2-二甲氧基乙基)(甲基)氨基]磺酰基}氨基) 羰基]-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡啶并 [2,1-a] [2] 苯并氮杂 草 -6-基}乙基) 甲基氨基甲酸叔丁酯在 DCM : H₂O (99 : 1) 中的 0.02M 溶液中加入 TFA (170 当量), 该混合物在 40℃ 搅拌 1 小时。真空除去所有挥发物, 残留材料用 Et₂O 研制。(ES⁺)_{m/z} 581 (M+H)⁺。随后将粗材料溶解在 MeOH 中 (0.1M) 并加入 HOAc (5 当量), 随后加入 Et₃N (3 当量) 和 NaCNBH₃ (2 当量)。在室温下搅拌 2 小时后, 真空除去挥发物, 产物通过质量引导的 (mass-guided) RP-HPLC 分离。冻干后获得白色固体 (12% 收率, 4 个步骤)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, TFA-d, 300K) δ 8.25 (s, 1H), 7.89 (d, 1H, J 8.4), 7.49 (d, 1H, J 8.26), 7.41 (d, 1H, J 8.26), 7.06-7.05 (m, 1H), 7.01-7.00 (m, 1H), 4.40 (d, 1H, J 15.54), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 3H), 3.42-3.38 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.86-2.73 (m, 4H), 2.28-2.24 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.01-1.77 (m, 3H), 1.75-1.67 (m, 3H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.42-1.35 (m, 2H), 1.22-1.18 (m, 1H); MS (ES⁺) : _{m/z} 565.5 (M+H)⁺。

[0401] 实施例 11 : (7R)-14-环己基-3-氟-18,21,24-三甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噻唑辛-15-酮 17, 17-二氧化物

[0402] 步骤 1 : 3-环己基-2-(4-氟-2-羟基苯基)-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

[0403] 类似于实施例 8, 步骤 4 制备该化合物, 用 (4-氟-2-羟基苯基) 硼酸 (97%) 取代 (2-(甲氧基甲氧基)-4-[(4-甲基苯基)磺酰基]氧基}苯基) 硼酸。(ES⁺)_{m/z} 368 (M+H)⁺。

[0404] 步骤 2 : (7R)-14-环己基-3-氟-18,21,24-三甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噻唑辛-15-酮 17, 17-二氧化物

[0405] 使用类似实施例 8, 步骤 8-17 中所述的化学方法制备标题化合物, 用 3-环己基-2-(4-氟-2-羟基苯基)-1H-吡啶-6-羧酸甲酯取代 3-环己基-2-[2-羟基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-1H-吡啶-6-羧酸甲酯。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 300K) δ 1.10-1.20 (m, 1H), 1.27-1.38 (m, 2H), 1.40-1.47 (m, 1H), 1.62-1.73 (m, 2H), 1.78-1.86 (m, 1H), 1.86-1.98 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.25-3.50 (m, 5H), 3.50-3.62 (m, 3H), 3.85-3.98 (m, 2H), 4.05-4.15 (m, 1H), 4.30-4.39 (m, 1H), 4.48-4.58 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.28 (br d, J 9.8, 1H), 7.37-7.47 (m, 3H), 7.91 (d, J 8.6, 1H), 8.00 (s, 1H), 11.69 (br s, 1H); (ES⁺)_{m/z} 598 (M+H)⁺。

[0406] 实施例 12 : (7R)-14-环己基-24-[2-(二甲基氨基)乙基]-21-乙基-3-氟-18-甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)-吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噻唑辛-15-酮 17, 17-二氧化物

[0407] 步骤 1 : (7R)-7-(苄基氨基)-14-环己基-3-氟-7,8-二氢-6H-吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噻唑辛-11-羧酸甲酯

[0408] 将 (7R)-7-氨基-14-环己基-3-氟-7,8-二氢-6H-吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并

噁唑辛-11-羧酸甲酯(实施例 11,步骤 5)溶解在 $\text{HC}(\text{OMe})_3$ (50 当量)中,加入苯甲醛(1.1 当量)在 $\text{HC}(\text{OMe})_3$ (50 当量)中的溶液。将该混合物在室温下搅拌过夜以便生成亚胺。蒸发所有挥发物,将残留材料溶解在 MeOH/HOAc 中(0.05M)。加入 NaCNBH_3 (1.1 当量),该混合物在室温下搅拌 1 小时。该溶液直接用于下一步骤。 $(\text{ES}^+)_{\text{m/z}} 513 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0409] 步骤 2:(7R)-7-(苄基{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基}氨基)-14-环己基-3-氟-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0410] 向来自前一步骤的含 NaCNBH_3 的 (7R)-7-(苄基氨基)-14-环己基-3-氟-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯在 MeOH/HOAc 中的溶液中加入 N-Boc-2-氨基乙醛(1.5 当量),该溶液在室温下搅拌。1 小时后,蒸发所有挥发物。该残留材料用 EtOAc 溶解,所得溶液用 NaHCO_3 饱和水溶液和盐水洗涤。经 Na_2SO_4 干燥后,真空蒸发所有挥发物。对黄色残留物施以 $\text{FC}(\text{PE}:\text{EtOAc}, 8:2+1\% \text{NEt}_3)$ 。溶剂蒸发后,获得无色固体状产物(71%)。 $(\text{ES}^+)_{\text{m/z}} 656 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0411] 步骤 3:(7R)-7-(苄基{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基}氨基)-14-环己基-3-氟-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸

[0412] 向 (7R)-7-(苄基{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基}氨基)-14-环己基-3-氟-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯在二氧杂环己烷(0.1M)中的溶液中加入 2M KOH 水溶液(3 当量)。将该混合物升温至 60°C 。2 小时后,加入 1N HCl 水溶液以中和该混合物,并真空蒸发所有挥发物。残留材料用 EtOAc 和水溶解。分离有机相,水层用 EtOAc 萃取。经 Na_2SO_4 干燥有机相后,真空蒸发所有挥发物(97%)。 $(\text{ES}^+)_{\text{m/z}} 652 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0413] 步骤 4:[2-(苄基{(7R)-14-环己基-11-[(2,2-二甲氧基乙基)(甲基)氨基]磺酰基}氨基)羰基]-3-氟-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-7-基}氨基)乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0414] 类似于实施例 8,步骤 15 制备该化合物(95%) ; $(\text{ES}^+)_{\text{m/z}} 822 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0415] 步骤 5:(7R)-7-[(2-氨基乙基)(苄基)氨基]-14-环己基-3-氟-N-[[甲基(2-氧代乙基)氨基]磺酰基]-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-甲酰胺

[0416] 将 [2-(苄基{(7R)-14-环己基-11-[(2,2-二甲氧基乙基)(甲基)氨基]磺酰基}氨基)羰基]-3-氟-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-7-基}氨基)乙基]氨基甲酸叔丁酯溶解在 THF 中(50mM),并加入 3M HCl 水溶液(10 当量)。将该溶液升温至 60°C 并搅拌 2 小时。该溶液随后直接用于下一步骤。 $(\text{ES}^+)_{\text{m/z}} 676 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0417] 步骤 6:(7R)-24-苄基-14-环己基-3-氟-18-甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0418] 来自前一步骤的 (7R)-7-[(2-氨基乙基)(苄基)氨基]-14-环己基-3-氟-N-[[甲基(2-氧代乙基)氨基]磺酰基]-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-甲酰胺在 THF 中的溶液用 MeOH 稀释(10mM),并用在 MeOH 中的 2M NaOH 将 pH 值调节至 5。一次性加入 NaCNBH_3 (2 当量),所得混合物在室温下搅拌 45 分钟。蒸发所有挥发物。残留材料用 EtOAc 溶解,所得溶液用 NaHCO_3 饱和水溶液和盐水洗涤。经 Na_2SO_4

干燥后,真空蒸发所有挥发物(94%)。(ES⁺)m/z660(M+H)⁺。

[0419] 步骤7:(7R)-24-苄基-14-环己基-21-乙基-3-氟-18-甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮17,17-二氧化物

[0420] 将(7R)-24-苄基-14-环己基-3-氟-18-甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮17,17-二氧化物溶解在MeOH/THF/HOAc中(0.05M),并加入乙醛(5当量),接着加入NaCNBH₃(2当量)。将所得混合物在室温下搅拌2小时,随后蒸发所有挥发物。残留材料用EtOAc溶解,所得溶液用NaHCO₃饱和水溶液和盐水洗涤。经Na₂SO₄干燥后,真空蒸发所有挥发物。对黄色残留物施以FC(EtOAc:MeOH,95:5+1%NEt₃)。溶剂蒸发后,获得无色固体状产物(43%)。(ES⁺)m/z688(M+H)⁺。

[0421] 步骤8:(7R)-14-环己基-21-乙基-3-氟-18-甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮17,17-二氧化物

[0422] 将(7R)-24-苄基-14-环己基-21-乙基-3-氟-18-甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮17,17-二氧化物溶解在MeOH中(30mM),该溶液用在MeOH中的1.25M HCl处理(3当量)。将所得混合物升温至40℃并加入Pd/C(10重量%,1当量)。该淤浆在氢气气氛下搅拌2小时,随后用Celite®滤去催化剂。随后真空蒸发所有挥发物;残留物在EtOAc和NaHCO₃饱和水溶液之间分配,收集有机相。经Na₂SO₄干燥后,真空蒸发所有挥发物(quant.)。(ES⁺)m/z598(M+H)⁺。

[0423] 步骤9:{2-[(7R)-14-环己基-21-乙基-3-氟-18-甲基-17,17-二环氧-15-氧代-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-24-基]乙基}甲基氨基甲酸叔丁酯

[0424] 类似于步骤7,用甲基(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(根据Tetrahedron 2002,58,1719-1737制备)取代MeCHO,由(7R)-14-环己基-21-乙基-3-氟-18-甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮17,17-二氧化物制备该化合物(quant.)。(ES⁺)m/z755(M+H)⁺。

[0425] 步骤10:(7R)-14-环己基-21-乙基-3-氟-18-甲基-24-[2-(甲基氨基)乙基]-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮17,17-二氧化物

[0426] 将{2-[(7R)-14-环己基-21-乙基-3-氟-18-甲基-17,17-二环氧-15-氧代-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-24-基]乙基}甲基氨基甲酸叔丁酯溶解在DCM和TFA的3:1混合物中,并将所得溶液在室温下搅拌1小时,随后减压蒸发所有挥发物(quant.)。(ES⁺)m/z655(M+H)⁺。

[0427] 步骤11:(7R)-14-环己基-24-[2-(二甲基氨基)乙基]-21-乙基-3-氟-18-甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮17,17-二氧化物

[0428] 类似于步骤 7, 用 HCHO (在水中 37%) 取代 MeCHO, 由 (7R)-14- 环己基 -21- 乙基 -3- 氟 -18- 甲基 -24-[2-(甲基氨基) 乙基]-7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物制备该化合物。将粗材料溶解在 DMSO 中, 并通过制备性 RP-HPLC 提纯。产物级分冻干后, 获得无色非晶材料形式的产物 (12%, TFA- 盐)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 330K) δ 1.13-1.22 (m, 1H), 1.22 (t, J 9.8, 3H), 1.29-1.37 (m, 2H), 1.40-1.47 (m, 1H), 1.62-1.73 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 3H), 2.62-2.83 (m, 4H), 2.84 (s, 6H), 2.96-3.46 (m, 7H), 3.07 (s, 3H), 3.46-3.61 (m, 3H), 3.85-4.04 (m, 4H), 4.15-4.24 (m, 1H), 4.55 (d, J 14.7, 1H), 7.09-7.21 (m, 2H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.53 (d, J 8.4, 1H), 7.90 (d, J 8.4, 1H), 8.19 (s, 1H), 9.30 (br s, 1H); (ES⁺)_{m/z} 669 (M+H)⁺。

[0429] 实施例 13: (+)-14- 环己基 -18,22- 二甲基 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚乙基亚氨基桥亚丙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物

[0430] 步骤 1: 14- 环己基 -7- 亚甲基 -7,8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -11- 羧酸甲酯

[0431] 用 KO^tBu (2.1 当量) 一次性处理 3- 环己基 -2-(2- 羟基苯基) -1H- 吡啶 -6- 羧酸甲酯 (如国际专利申请 W02006/046030 中所述制备) (0.12M) 在 DMF 中的溶液; 将所得混合物在室温下搅拌 30 分钟, 随后用 3- 氯 -2-(氯甲基) 丙 -1- 烯 (1.1 当量) 逐滴处理。所得溶液在室温下搅拌过夜, 随后通过添加 HCl (1N) 来猝灭, 并萃取到 EtOAc 中。将合并的有机层用 NaHCO₃ 饱和水溶液和盐水洗涤, 随后干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。粗材料通过 FC (PE/EtOAc 85 : 15) 提纯, 获得黄色油状产物 (97%)。 (ES⁺)_{m/z} 402 (M+H)⁺。

[0432] 步骤 2: (7R, S)-14- 环己基 -7-(羟基甲基) -7,8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -11- 羧酸甲酯

[0433] 将 14- 环己基 -7- 亚甲基 -7,8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -11- 羧酸甲酯 (0.14M) 在 THF 中的溶液冷却至 0°C, 并用在 THF 中的 0.5M 9-BBN (5 当量) 处理。将所得溶液升温至室温, 并搅拌 3 小时, 随后再冷却至 0°C。加入 1N NaOH (3 当量) 和 H₂O₂ (2 当量), 将该溶液升温至室温 2 小时, 随后用 EtOAc 稀释。有机层用水, 随后用盐水洗涤, 随后干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。该材料未经进一步提纯即使用。 (ES⁺)_{m/z} 420 (M+H)⁺。

[0434] 步骤 3: (7R, S)-14- 环己基 -7-([(4- 甲基苯基) 磺酰基] 氧基) 甲基 -7,8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -11- 羧酸甲酯

[0435] 用 TsCl (3.5 当量) 和吡啶 (35 当量) 处理 14- 环己基 -7(R, S)-(羟基甲基) -7,8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -11- 羧酸甲酯 (0.14M) 在 DCM 中的溶液, 并将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过加入 HCl (1N), 猝灭该反应, 并萃取到 EtOAc 中。合并的有机层用 NaHCO₃ 饱和水溶液和盐水洗涤, 随后干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。粗材料通过 FC (PE/EtOAc 9 : 1) 提纯, 获得黄色油状产物 (95%, 经步骤 2、3)。 (ES⁺)_{m/z} 574 (M+H)⁺。

[0436] 步骤 4: 7(R, S)-(氰基甲基) -14- 环己基 -7,8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -11- 羧酸甲酯

[0437] 用 NaCN (1.2 当量) 处理 14- 环己基 -7(R, S)-([(4- 甲基苯基) 磺酰基] 氧基)

甲基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯(0.35M)在DMF中的溶液,将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过加入NaHCO₃饱和水溶液,猝灭该反应,并萃取到EtOAc中。合并的有机层用盐水洗涤,随后干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。粗材料通过FC(PE/EtOAc 9:1)提纯,获得黄色泡沫状产物(90%)。(ES⁺)m/z429(M+H)⁺。

[0438] 步骤5:7(R,S)-(2-氨基乙基)-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0439] 将氧化铂(IV)(0.5当量)添加到7(R,S)-(氰基甲基)-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯在MeOH中的溶液(0.20M)中。将反应容器中的气氛换成H₂,该反应在室温下剧烈搅拌4小时。反应容器用N₂吹扫,并将反应混合物经C盐塞过滤(用MeOH和EtOAc充分洗涤)。真空除去挥发物以获得粗产物,其通过FC(EtOAc/MeOH/Et₃N 93:5:2)提纯,获得黄色油状产物(12%)。(ES⁺)m/z433(M+H)⁺。

[0440] 步骤6:7(R,S)-(2-[N-(叔丁氧基羰基)-β-丙氨酰基]氨基)乙基)-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0441] 7(R,S)-(2-氨基乙基)-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯在DCM中的溶液(0.14M)用N-(叔丁氧基羰基)-β-苯胺(2当量)处理,接着用HATU(1.3当量)和DIPEA(2.5当量)处理,并将所得混合物在室温下搅拌过夜。该反应用EtOAc稀释,合并的有机层用NaHCO₃饱和水溶液、HCl(1N)和盐水洗涤,随后干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。该产物未经进一步提纯即直接用于下一步骤。(ES⁺)m/z604(M+H)⁺。

[0442] 步骤7:7(R,S)-{2-[N-(叔丁氧基羰基)-N-甲基-β-丙氨酰基](甲基)氨基]乙基}-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0443] 用氢化钠(2.4当量)处理7(R,S)-(2-[N-(叔丁氧基羰基)-β-丙氨酰基]氨基)乙基)-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯在DMF中的溶液(0.18M),将所得溶液在室温下搅拌15分钟。随后加入甲基碘(2.2当量),该反应在室温下搅拌90分钟。反应不完全,因此进一步加入NaH(在矿物油中的60%分散体;2当量)和MeI(1.5当量),并继续搅拌1小时。该反应用EtOAc稀释,合并的有机层用HCl(1N)和随后盐水洗涤两次,随后干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。粗材料通过FC(PE/EtOAc 8:2至6:4)提纯,获得黄色油状产物(49%,经步骤6、7)。(ES⁺)m/z632(M+H)⁺。

[0444] 步骤8:14-环己基-7(R,S)-{2-[甲基(N-甲基-β-丙氨酰基)氨基]乙基}-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0445] 用TFA(20当量)处理7(R,S)-{2-[N-(叔丁氧基羰基)-N-甲基-β-丙氨酰基](甲基)氨基]乙基}-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯在DCM中的溶液(0.09M),将所得混合物在室温下搅拌过夜。该反应用EtOAc稀释,合并的有机层用NaHCO₃饱和水溶液和随后盐水洗涤,然后干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。产物未经进一步提纯即直接用于下一步骤。(ES⁺)m/z532(M+H)⁺。

[0446] 步骤9:14-环己基-7(R,S)-(2-{甲基[3-(甲基氨基)丙基]氨基}乙基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0447] 用BH₃-DMS络合物(在THF中2M;10当量)逐滴处理14-环己基-7(R,S)-{2-[甲基(N-甲基-β-丙氨酰基)氨基]乙基}-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑

辛-11-羧酸甲酯在 THF 中的溶液 (0.02M)。所得溶液在室温下搅拌 3 小时。通过小心地添加 HCl/MeOH(1.25M),猝灭该反应,所得溶液回流 2 小时。将该混合物冷却,随后真空浓缩。该粗材料通过 FC(EtOAc/MeOH/Et₃N 90 : 8 : 2) 提纯,获得黄色油状产物 (48%, 经步骤 8、9)。(ES⁺)m/z518 (M+H)⁺。

[0448] 步骤 10:14-环己基-7R-(2-{甲基[3-(甲基氨基)丙基]氨基}乙基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯和 14-环己基-7S-(2-{甲基[3-(甲基氨基)丙基]氨基}乙基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0449] 将 14-环己基-7(R,S)-(2-{甲基[3-(甲基氨基)丙基]氨基}乙基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯溶解在 MeOH 中,通过 SFC 色谱法分离对映体(固定相:Chiralcel OD-H 250x10mm;流动相:含有 0.4%二乙胺的 25% EtOH/CO₂;流速 10 毫升/分钟;柱压力:100 巴;柱温度:35°C;检测 UV 254nm)。通过使用上述相同条件的 SFC 分析法测定由此获得的两种级分(化合物回收率 60%)的对映体过量:异构体 A(停留时间 6.95 分钟, e. e. > 98%) [α]_D²⁰ = -30.9 (c = 0.14, MeOH); 异构体 B(停留时间 9.07 分钟, e. e. 98%) [α]_D²⁰ = +21.0 (c = 0.2, MeOH)。

[0450] 步骤 11:7R 或 7S-{2-[3-[[叔丁氧基羰基]氨基]磺酰基}(甲基)氨基]丙基}(甲基)氨基]乙基}-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0451] 14-环己基-(7R 或 7S)-(2-{甲基[3-(甲基氨基)丙基]氨基}乙基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯(来自 SFC 分离的异构体 A)在 THF 中的溶液 (0.09M) 用 N-[1-[[叔丁氧基羰基]氨基]磺酰基]吡啶-4(1H)-亚基]-N-甲基甲烷铵氯化物 (1.5 当量)(按照文献程序制备:Organic Letters 2001,3,2241) 处理,并在室温下搅拌过夜。该反应在 HCl(1N) 和 EtOAc 之间分配并分离各层。合并的有机物用盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。该粗材料通过 FC(EtOAc/PE 8 : 2) 提纯,获得无色油状产物 (91%)。(ES⁺)m/z697 (M+H)⁺。

[0452] 步骤 12:7R 或 7S-{2-[3-[[叔丁氧基羰基]氨基]磺酰基}(甲基)氨基]丙基}(甲基)氨基]乙基}-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸

[0453] 将 2N NaOH(水溶液) (10 当量) 添加到 (7R 或 7S)-{2-[3-[[叔丁氧基羰基]氨基]磺酰基}(甲基)氨基]丙基}(甲基)氨基]乙基}-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯在 MeOH 中的溶液 (0.08M) 中,该反应在 60°C 搅拌 2 小时。将该反应冷却至室温,随后用 EtOAc 稀释。合并的有机层用 NH₄Cl 饱和水溶液和随后盐水洗涤,然后干燥 (Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。该材料未经进一步提纯即使用。(ES⁺)m/z683 (M+H)⁺。

[0454] 步骤 13:7R 或 7S-{2-[3-[(氨基磺酰基)(甲基)氨基]丙基}(甲基)氨基]乙基}-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸

[0455] 用 TFA(20 当量) 处理 (7R 或 7S)-{2-[3-[[叔丁氧基羰基]氨基]磺酰基}(甲基)氨基]丙基}(甲基)氨基]乙基}-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸在 DCM 中的溶液 (0.07M),将所得混合物在室温下搅拌过夜。反

应不完全,因此进一步加入 TFA(20 当量)并继续搅拌 3 小时。将反应真空浓缩,残留物从 HCl/Et₂O 中蒸发三次。产物未经进一步提纯即直接用于下一步骤。(ES⁺)m/z583(M+H)⁺。

[0456] 步骤 14:(7R 或 7S)-14-环己基-18,22-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚乙基亚氨基桥亚丙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0457] 用 EDC(1.5 当量)和 DMAP(5 当量)处理(7R 或 7S)-(2-[3-[(氨基磺酰基)(甲基)氨基]丙基](甲基)氨基]乙基)-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸在 DCM 中的溶液(0.009M),所得混合物在室温下搅拌 72 小时,随后在 40℃搅拌 2 小时,随后真空浓缩。残留物通过 RP-HPLC(Waters Xterra 柱;MeCN/H₂O/0.1% TFA 梯度)提纯。将含有纯化合物的级分合并,并在 HCl 存在下冻干以获得白色粉末状产物(9%;经步骤 12、13、14);该材料通过 ¹H NMR 表征为异构体(由于质子化时的手性氮)的 2:1*混合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆+TFA, 330K) δ 1.19-1.33(m, 5H), 1.46-1.72(m, 4H), 1.82-2.04(m, 4H), 2.10-2.15* 和 2.27-2.34(m, 2H), 2.63-2.72(m, 1H), 2.77 和 2.81*(s, 3H), 3.03 和 3.07*(s, 3H), 3.13-3.18(m, 1H), 3.23-3.35(m, 1H), 3.55-4.08(m, 7H), 4.38-4.41 和 4.67-4.71*(m, 1H), 7.14-7.24(m, 1H), 7.27-7.40(m, 2H), 7.42-7.51(m, 1H), 7.53-7.60(m, 1H), 7.86-7.93(m, 1H), 8.04 和 8.47*(s, 1H); (ES⁺)m/z565(M+H)⁺; [α]_D²⁰ = +22.0(c = 0.1, MeOH)。

[0458] 实施例 14:(-)-14-环己基-18,22-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚乙基亚氨基桥亚丙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0459] 以如实施例 13,步骤 1-10 中所述制备的 14-环己基-(7R 或 7S)-(2-{甲基[3-(甲基氨基)丙基]氨基}乙基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯(来自 SFC 分离的异构体 B)开始,采用类似于对实施例 13,步骤 11-14 所述的化学方法制备标题化合物。(ES⁺)m/z565(M+H)⁺; [α]_D²⁰ = -21.0(c = 0.1, MeOH)。

[0460] 实施例 15:(7S)-14-环己基-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0461] 以(2S)-2-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基)氮丙啶-1-羧酸叔丁酯(根据文献程序制备;Travins, J. M.;Etzkorn, F. A. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 9389-9392)开始,采用类似于对实施例 1,步骤 1-10 所述的化学方法制备标题化合物。(ES⁺)m/z566(M+H)⁺; [α]_D²⁰ = -75.3(c = 0.1, DMSO)。

[0462] 实施例 16:(7R, S)-14-[(1R, 2S) 或 (1S, 2R)-2-氟代环己基]-18,23-二甲基-7,8-二氢-6H-11,7-(亚甲基亚氨基硫代亚氨基桥亚丁基亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0463] 步骤 1:(7R, S)-14-[(1R, 2S) 或 (1S, 2R)-2-氟代环己基]-7-([4-甲基苯基]磺酰基]氧基)甲基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0464] 以 3-[(1R, 2S) 或 (1S, 2R)-2-氟代环己基]-2-(2-羟基苯基)-1H-吡啶-6-羧酸甲酯(如国际专利申请 W02007/054741 中所述制备)开始,使用类似于对实施例 13,步骤 1-3 所述的化学方法制备标题化合物(23%)。(ES⁺)m/z592(M+H)⁺。

[0465] 步骤 2 : (7R, S)-14-[(1R, 2S) 或 (1S, 2R)-2- 氟代环己基]-7-[(甲基氨基) 甲基]-7, 8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1, 2-e] [1, 5] 苯并噁唑辛 -11- 羧酸甲酯

[0466] 在 THF 中的 (7R, S)-14-[(1R, 2S) 或 (1S, 2R)-2- 氟代环己基]-7-([(4- 甲基苯基) 磺酰基] 氧基) 甲基)-7, 8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1, 2-e] [1, 5] 苯并噁唑辛 -11- 羧酸甲酯 (0.5M) 用等体积的 MeNH₂ 在 MeOH 中的 27% 溶液 (过量) 处理。所得混合物在密封管中在 65℃ 搅拌过夜。将反应混合物浓缩, 残留物通过 FC (在 PE 中的 50-100% EtOAc) 提纯以获得标题化合物 (72%)。(ES⁺)m/z 451 (M+H)⁺。

[0467] 步骤 3 : (7R, S)-7-[[4-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 丁酰基] (甲基) 氨基] 甲基]-14-[(1R, 2S) 或 (1S, 2R)-2- 氟代环己基]-7, 8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1, 2-e] [1, 5] 苯并噁唑辛 -11- 羧酸甲酯

[0468] 向 (7R, S)-14-[(1R, 2S) 或 (1S, 2R)-2- 氟代环己基]-7-[(甲基氨基) 甲基]-7, 8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1, 2-e] [1, 5] 苯并噁唑辛 -11- 羧酸甲酯 (0.05M) 和 4-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 丁酸 (1.1 当量) 在 THF 中的混合物中加入 HATU (1.05 当量), 所得混合物在室温下搅拌过夜。该反应用水猝灭, 用 EtOAc 萃取, 将有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。残留物通过 FC (在 PE 中的 25-50% EtOAc) 提纯以获得所需化合物 (44%)。(ES⁺)m/z 636 (M+H)⁺。

[0469] 步骤 4 : (7R, S)-7-[[4-[(叔丁氧基羰基) (甲基) 氨基] 丁酰基] (甲基) 氨基] 甲基]-14-[(1R, 2S) 或 (1S, 2R)-2- 氟代环己基]-7, 8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1, 2-e] [1, 5] 苯并噁唑辛 -11- 羧酸

[0470] 向 NaH (在矿物油中的 60% 分散体; 4.5 当量) 在 THF 中的悬浮液 (0.3M) 中加入 (7R, S)-7-[[4-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 丁酰基] (甲基) 氨基] 甲基]-14-[(1R, 2S) 或 (1S, 2R)-2- 氟代环己基]-7, 8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1, 2-e] [1, 5] 苯并噁唑辛 -11- 羧酸甲酯在 THF 中的溶液 (0.1M)。将该混合物在室温下搅拌 1 小时, 随后引入 MeI (4.5 当量)。将所得混合物搅拌 2 天。该反应用 H₂O 猝灭, 并用 EtOAc 萃取。分离有机层, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。该残留物直接用于下一步骤。(ES⁺)m/z 636 (M+H)⁺。

[0471] 步骤 5 : (7R, S)-7-[[4-[(叔丁氧基羰基) (甲基) 氨基] 丁酰基] (甲基) 氨基] 甲基]-14-[(1R, 2S) 或 (1S, 2R)-2- 氟代环己基]-7, 8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1, 2-e] [1, 5] 苯并噁唑辛 -11- 羧酸苄酯

[0472] 向 (7R, S)-7-[[4-[(叔丁氧基羰基) (甲基) 氨基] 丁酰基] (甲基) 氨基] 甲基]-14-[(1R, 2S) 或 (1S, 2R)-2- 氟代环己基]-7, 8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1, 2-e] [1, 5] 苯并噁唑辛 -11- 羧酸 (0.02M) 和 K₂CO₃ (4.5 当量) 在丙酮中的混合物中加入苄基溴 (4.5 当量)。所得混合物在室温下搅拌 3-4 小时, 随后用水猝灭, 并用 EtOAc 萃取。分离有机层, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。残留物通过 FC (EtOAc/PE, 1 : 1) 提纯以获得标题化合物 (86%, 经步骤 4 和 5)。(ES⁺)m/z 726 (M+H)⁺。

[0473] 步骤 6 : (7R, S)-14-[(1R, 2S) 或 (1S, 2R)-2- 氟代环己基]-7-([甲基 [4-(甲基氨基) 丁酰基] 氨基] 甲基)-7, 8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1, 2-e] [1, 5] 苯并噁唑辛 -11- 羧酸苄酯

[0474] 向 (7R, S)-7-[[4-[(叔丁氧基羰基) (甲基) 氨基] 丁酰基] (甲基) 氨基] 甲基]-14-[(1R, 2S) 或 (1S, 2R)-2- 氟代环己基]-7, 8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1, 2-e] [1, 5] 苯并

噁唑辛-11-羧酸苄酯 (0.02M) 在 DCM 中的溶液中加入 TFA (> 350 当量)。将所得混合物搅拌 1-2 小时,随后真空除去挥发物,残留物在 NaHCO₃ 饱和水溶液和 EtOAc 之间分配。将有机物干燥 (Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。残留物直接用于下一步骤。

[0475] 步骤 7 : (7R, S)-14-[(1R, 2S) 或 (1S, 2R)-2-氟代环己基]-7-({甲基 [4-(甲基氨基)丁基]氨基}甲基)-7,8-二氢-6H-吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛-11-羧酸苄酯

[0476] 将 BH₃·Me₂S (在 THF 中 2M;1.05 当量) 添加到 (7R, S)-14-[(1R, 2S) 或 (1S, 2R)-2-氟代环己基]-7-({甲基 [4-(甲基氨基)丁基]氨基}甲基)-7,8-二氢-6H-吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛-11-羧酸苄酯 (0.013M) 在 THF 中的溶液中。所得混合物在室温下搅拌过夜。用 MeOH 和稀 HCl 猝灭该反应后,该混合物用 NaHCO₃ 饱和水溶液碱化,并用 EtOAc 萃取。分离有机层,干燥 (Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。残留物直接用于下一步骤。

[0477] 步骤 8 : (7R, S)-7-{{4-[[叔丁氧基羰基]氨基]磺酰基}(甲基)氨基]丁基}(甲基)氨基]甲基}-14-[(1R, 2S) 或 (1S, 2R)-2-氟代环己基]-7,8-二氢-6H-吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛-11-羧酸苄酯

[0478] 将 (叔丁氧基羰基){[4-(二甲基氨基)吡啶鎓-1-基]磺酰基}氮烷化物 (azanide) (1.8 当量) (按照文献程序制备:Organic Letters 2001,3,2241) 添加到 (7R, S)-14-[(1R, 2S) 或 (1S, 2R)-2-氟代环己基]-7-({甲基 [4-(甲基氨基)丁基]氨基}甲基)-7,8-二氢-6H-吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛-11-羧酸苄酯 (0.013M) 在 THF 中的溶液中。所得混合物在室温下搅拌 2-3 小时。将反应混合物真空浓缩,残留物通过 FC(25-50% EtOAc/PE) 提纯以获得标题化合物 (54%, 经步骤 6-8)。(ES⁺)m/z791 (M+H)⁺。

[0479] 步骤 9 : (7R, S)-7-{{4-[[叔丁氧基羰基]氨基]磺酰基}(甲基)氨基]丁基}(甲基)氨基]甲基}-14-[(1R, 2S) 或 (1S, 2R)-2-氟代环己基]-7,8-二氢-6H-吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛-11-羧酸

[0480] 将 Pd(OH)₂/C (0.25 重量当量) 添加到 (7R, S)-7-{{4-[[叔丁氧基羰基]氨基]磺酰基}(甲基)氨基]丁基}(甲基)氨基]甲基}-14-[(1R, 2S) 或 (1S, 2R)-2-氟代环己基]-7,8-二氢-6H-吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛-11-羧酸苄酯 (0.01M) 在 THF 中的溶液中。将所得混合物在室温和大气压下氢化过夜。随后滤去催化剂,将滤液真空浓缩以获得标题化合物 (98%)。(ES⁺)m/z 701 (M+H)⁺。

[0481] 步骤 10 : (7R, S)-7-{{4-[(氨基磺酰基)(甲基)氨基]丁基}(甲基)氨基]甲基}-14-[(1R, 2S) 或 (1S, 2R)-2-氟代环己基]-7,8-二氢-6H-吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛-11-羧酸

[0482] 向 (7R, S)-7-{{4-[[叔丁氧基羰基]氨基]磺酰基}(甲基)氨基]丁基}(甲基)氨基]甲基}-14-[(1R, 2S) 或 (1S, 2R)-2-氟代环己基]-7,8-二氢-6H-吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛-11-羧酸 (0.01M) 在 DCM 中的溶液中加入 TFA (> 600 当量)。将所得混合物搅拌 1-2 小时,随后真空除去挥发物以获得产物,其直接用于下一步骤。(ES⁺)m/z601 (M+H)⁺。

[0483] 步骤 11 : (7R, S)-14-[(1R, 2S) 或 (1S, 2R)-2-氟代环己基]-18,23-二甲基-7,8-二氢-6H-11,7-(亚甲基亚氨基硫代亚氨基桥亚丁基亚氨基亚甲基)吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0484] 将 (7R, S)-7-{{4-[(氨基磺酰基)(甲基)氨基]丁基}(甲基)氨基]甲

基}-14-[(1R,2S) 或 (1S,2R)-2-氟代环己基]-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-11-羧酸(0.002M)、EDC(5.2当量)、DMAP(12.3当量)和Et₃N(19.8当量)在THF中的混合物在室温下搅拌2-3天。真空蒸发挥发物,残留物通过制备HPLC(Sepax GP C18 30×150mm;TFA:0.1%;CH₃CN/H₂O:45~80%)提纯。将含有纯化化合物的级分合并并在HCl存在下冻干,从而以非对映体的混合物形式获得标题化合物的HCl盐(24%)。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆, 320K) δ 1.06-2.28(m, 13H), 2.52-5.18(m, 18H), 7.11-7.60(m, 5H), 7.83-8.49(m, 2H), 9.91-10.29(m, 1H), 11.13-11.78(m, 1H); (ES⁺)m/z583(M+H)⁺。

[0485] 实施例17:(20S)-31-环己基-10-甲基-19,22-二氧杂-9-硫杂-1,8,10,13-四氮杂六环[18.9.1.1^{2,6}.1^{3,29}.0^{13,17}.0^{23,28}]三十二-2(32),3,5,23,25,27,29(31)-七烯-7-酮9,9-二氧化物

[0486] 步骤1:1-苄基脯氨酸苄酯

[0487] 将苄基溴(2当量)和K₂CO₃(2.5当量)添加到DL-脯氨酸在DMF中的溶液(0.6M)中。该反应在100℃搅拌过夜。使该溶液冷却至室温,随后用EtOAc稀释,并用1N HCl、盐水洗涤,随后干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。粗材料通过FC(PE/EtOAc 90:10)提纯以获得产物(43%)。(ES⁺)m/z296(M+H)⁺

[0488] 步骤2:(1-苄基吡咯烷-2-基)甲醇

[0489] 将1-苄基脯氨酸苄酯在THF中的溶液(0.06M)在冰浴中冷却,并用LiAlH₄(3当量)处理。所得混合物在室温下搅拌3小时,随后通过添加H₂O来猝灭。所得混合物在室温下搅拌30分钟,随后经Solka-Floc垫过滤,将滤液真空浓缩。粗产物通过FC(PE/EtOAc 6:4+1%NEt₃)提纯以获得灰白色固体形式的标题化合物(62%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.66-1.81(m, 2H), 1.82-1.97(m, 2H), 2.25-2.34(m, 1H), 2.40-2.53(m, 1H), 2.71-2.77(m, 1H), 2.94-3.01(m, 1H), 3.34-3.39(m, 1H), 3.40-3.45(m, 1H), 3.63-3.68(m, 1H), 3.95-3.99(m, 1H), 7.26-7.30(m, 5H)。

[0490] 步骤3:1-苄基-2-(氯甲基)吡咯烷鎓(pyrrolidinium)氯化物

[0491] 将(1-苄基吡咯烷-2-基)甲醇缓慢添加到亚硫酸氯(45当量)中,所得混合物在35℃搅拌15小时。真空除去所有挥发物。用Et₂O处理该黄色油残留物,并再蒸发以驱除过量亚硫酸氯。该粗材料随后在高真空泵处干燥2小时以获得产物(100%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.85-2.01(m, 1H), 2.15-2.32(m, 3H), 2.85-3.05(m, 1H), 3.43-3.54(m, 1H), 3.65-3.79(m, 1H), 3.92-4.02(m, 2H), 4.20-4.22(m, 1H), 4.41-4.43(m, 1H), 7.44-7.62(m, 5H)。

[0492] 步骤4:(7S)-7-[(1-苄基吡咯烷-2-基)甲氧基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-11-羧酸甲酯

[0493] 用30%NaOH(水溶液)(10当量)和溴化四丁基铵(0.25当量)处理在甲苯中的(7S)-14-环己基-7-羟基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-11-羧酸甲酯(如国际专利申请W02006/046030中所述制备)(0.17M)。该溶液在室温下搅拌30分钟,随后向该溶液中加入1-苄基-2-(氯甲基)吡咯烷鎓氯化物(2.5当量),所得混合物在60℃搅拌过夜。真空除去甲苯;将残留物导入在EtOAc中,并用1N HCl(水溶液)、盐水洗涤,随后干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。粗材料通过FC(PE/EtOAc 50:50+1%NEt₃)提纯以获得产物(80%)。(ES⁺)m/z579(M+H)⁺

[0494] 步骤 5 : (7S)-14-环己基-7-(吡咯烷-2-基甲氧基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0495] 向 (7S)-7-[(1-苄基吡咯烷-2-基)甲氧基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯 (0.07M) 在 EtOAc 中的溶液中加入过量的 AcOH (> 50 当量) 和 Pd(OH)₂/C。向反应烧瓶中的气氛充以 H₂, 该反应在 H₂ 气氛 (气球) 下在室温下剧烈搅拌 2 天。过滤该混合物, 滤液真空浓缩。粗产物通过 FC (梯度从 EtOAc/PE 6 : 4+1% NEt₃ 至 EtOAc/PE 8 : 2+1% NEt₃+5% MeOH) 提纯以获得产物 (50%)。(ES⁺) m/z 489 (M+H)⁺。

[0496] 步骤 6 : (7S)-7-[(1-{2-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]乙基}吡咯烷-2-基)甲氧基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0497] 向 (7S)-14-环己基-7-(吡咯烷-2-基甲氧基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯在 MeOH/THF (2/1) 中的溶液 (0.02M) 中加入 AcOH (cat.), 接着加入甲基 (2-氧代乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (2 当量, 如 Tetrahedron 2002, 58, 1719-1737 中所述制备)。该反应在室温下搅拌 30 分钟, 此时加入 NaCNBH₃ (2 当量), 该混合物在 40°C 搅拌 1 小时。再加入甲基 (2-氧代乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (1 当量) 和 NaCNBH₃ (5 当量), 该反应在 40°C 进一步搅拌 30 分钟。通过加入 NaHCO₃ 饱和水溶液猝灭该反应。水相用 EtOAc 萃取, 合并的有机物用盐水洗涤, 随后干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。产物未经进一步提纯即用于后继步骤。(ES⁺) m/z 646 (M+H)⁺

[0498] 步骤 7 : (7S)-14-环己基-7-[(1-{2-(甲基氨基)乙基}吡咯烷-2-基)甲氧基]-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0499] 用过量 TFA (> 50 当量) 处理 (7S)-7-[(1-{2-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]乙基}吡咯烷-2-基)甲氧基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯在 DCM 中的溶液 (0.06M)。将该混合物在室温下搅拌 2 小时。真空除去挥发物, 残留物在 EtOAc 和 NaHCO₃ 饱和水溶液之间分配。水相用 EtOAc 萃取, 合并有机物, 用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩以获得产物 (82%)。该材料未经进一步提纯即使用。(ES⁺) m/z 546 (M+H)⁺。

[0500] 步骤 8 : (7S)-7-[(1-{2-[[[(叔丁氧基羰基)氨基]磺酰基](甲基)氨基]乙基}吡咯烷-2-基)甲氧基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0501] 向 (7S)-14-环己基-7-[(1-{2-(甲基氨基)乙基}吡咯烷-2-基)甲氧基]-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯在 THF 中的溶液 (0.05M) 中加入 (叔丁氧基羰基){[4-(二甲基氨基)吡啶鎓-1-基]磺酰基}氮烷化物 (azanide) (按照文献程序制备: Organic Letters 2001, 3, 2241) (1.2 当量), 所得混合物在室温下搅拌 2.5 小时。该溶液在 EtOAc 中稀释, 并用 1N HCl、盐水洗涤, 随后干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。粗产物通过 FC (EtOAc/PE 85 : 15+1% NEt₃) 提纯以获得产物 (14%)。(ES⁺) m/z 725 (M+H)⁺。

[0502] 步骤 9 : (7S)-7-[(1-{2-[[[(叔丁氧基羰基)氨基]磺酰基](甲基)氨基]乙基}吡咯烷-2-基)甲氧基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸

[0503] 用 2N NaOH(10 当量)处理 (7S)-7-[(1-{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]磺酰基}(甲基)氨基]乙基)吡咯烷-2-基)甲氧基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吲哚并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯(7mM)在 MeOH 中的溶液。该混合物在 60℃ 搅拌 3 小时。真空除去 MeOH,将残留物溶解在 EtOAc 中,并加入 6N HCl 以中和。水相用 EtOAc 萃取,合并有机物,用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩以获得产物。该材料未经进一步提纯即使用。(ES⁺)m/z711(M+H)⁺。

[0504] 步骤 10:(7S)-7-[(1-{2-[(氨基磺酰基)(甲基)氨基]乙基}吡咯烷-2-基)甲氧基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吲哚并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸

[0505] 用过量 TFA(>100 当量)处理 (7S)-7-[(1-{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]磺酰基}(甲基)氨基]乙基)-吡咯烷-2-基)甲氧基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吲哚并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸在 DCM 中的溶液(7mM)。将该混合物在室温下搅拌 3.5 小时。真空除去挥发物。将残留物溶解在甲苯中,并再蒸发以驱除过量 TFA。该材料未经进一步提纯即使用。(ES⁺)m/z611(M+H)⁺。

[0506] 步骤 11:(20S)-31-环己基-10-甲基-19,22-二氧杂-9-硫杂-1,8,10,13-四氮杂六环[189.1.1^{2,6}.1^{3,29}.0^{13,17}.0^{23,28}]三十二-2(32),3,5,23,25,27,29(31)-七烯-7-酮 9,9-二氧化物

[0507] 向 (7S)-7-[(1-{2-[(氨基磺酰基)(甲基)氨基]乙基}吡咯烷-2-基)甲氧基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吲哚并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸在 DCM 中的溶液(7mM)中加入 DMAP(5 当量)和 EDC(2 当量),将所得混合物在 40℃ 加热 2 小时,随后在室温下过夜。真空除去挥发物,残留物再溶解在 DMSO 中。通过 RP-HPLC(固定相:柱 WatersXTERRA prep. C18,5um,19x100mm)提纯,用由 0.1% TFA 缓冲的 MeCN/TFA 梯度洗脱。将含有产物的级分合并并冷冻干燥,从而以异构体混合物形式获得白色粉末状产物(34%)。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆+TFA, 320K) δ 1.15-2.02(m, 14H), 2.68-2.70(m, 1H), 2.94-3.08(m, 3H), 3.14-4.11(m, 11H), 4.32-4.61(m, 2H), 4.81-4.90(m, 1H), 7.16-7.39(m, 2H), 7.40-7.49(m, 1H), 7.50-7.57(m, 2H), 7.85-7.94(m, 1H), 8.13-8.43(m, 1H); (ES⁺)m/z593(M+H)⁺。

[0508] 实施例 18:(18R)-29-环己基-10,17-二甲基-20-氧杂-9-硫杂-1,8,10,14,17-五氮杂六环[16.9.1.1^{2,6}.1^{3,27}.1^{11,14}.0^{21,26}]三十一-2(31),3,5,21,23,25,27(29)-七烯-7-酮 9,9-二氧化物

[0509] 步骤 1:[1-(2-氯乙基)吡咯烷-3-基]甲基氨基甲酸叔丁酯

[0510] 向甲基(吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1 当量)在 MeOH 中的溶液中加入氯乙醛(在 H₂O 中 50 重量%)(2.4 当量),用 HOAc 将 pH 调节至 6,该溶液搅拌 1 小时。随后加入 NaCNBH₃(1.5 当量),该溶液保持搅拌 3 小时。该反应用 NaHCO₃ 饱和水溶液处理,用 DCM 稀释并用 H₂O 和盐水洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥并真空蒸发以获得黄色油状的标题化合物(98%)。(ES⁺)m/z263(M+H)⁺。

[0511] 步骤 2:(7R)-7-[(2-{3-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]吡咯烷-1-基}乙基)(甲基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吲哚并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0512] (7R)-14-环己基-7-(甲基氨基)-7,8-二氢-6H-吲哚并[1,2-e][1,5]苯并噁唑

辛-11-羧酸甲酯(1当量)在MeCN中的溶液用[1-(2-氯乙基)吡咯烷-3-基]甲基氨基甲酸叔丁酯(2.4当量)和 NEt_3 (2当量)处理,并在微波炉中在140℃加热。真空除去溶剂,残留物通过FC(Biotage;DCM/MeOH)提纯以获得白色粉末状的标题化合物(64%)。 $(\text{ES}^+)\text{m/z}645(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0513] 步骤3:(7R)-14-环己基-7-(甲基{2-[3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基]乙基}氨基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0514] 将(7R)-7-[(2-{3-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]吡咯烷-1-基}乙基)(甲基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯溶解在DCM中,并用TFA处理。该溶液在室温下搅拌2小时。真空除去溶剂,留下浅黄色泡沫状产物。 $(\text{ES}^+)\text{m/z}545(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0515] 步骤4:(7R)-7-[(2-{3-[(叔丁氧基羰基)氨基]磺酰基}(甲基)氨基]吡咯烷-1-基}乙基)(甲基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0516] 将Tert-BuOH/DCM(2M,1.1当量)添加到冷却至0℃的氯磺酰异氰酸酯(1.1当量)在无水DCM中的搅拌的混合物中。该混合物在0℃保持搅拌90分钟。加入(7R)-14-环己基-7-(甲基{2-[3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基]乙基}氨基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯(1.0当量)和 NEt_3 (3.0当量)在无水DCM中的溶液,混合物在0℃搅拌1小时,并在室温下再搅拌2小时。将所有挥发物蒸发后获得的残留物导入到EtOAc中,用HCl(1N)稀释,用盐水洗涤,干燥并真空浓缩,残留物通过FC(Biotage;DCM/MeOH)提纯以获得白色粉末状的标题化合物(52%)。 $(\text{ES}^+)\text{m/z}724(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0517] 步骤5:(7R)-7-[(2-{3-[(叔丁氧基羰基)氨基]磺酰基}(甲基)氨基]吡咯烷-1-基}乙基)(甲基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸

[0518] 用KOH水溶液(1M)(3当量)处理(7R)-7-[(2-{3-[(叔丁氧基羰基)氨基]磺酰基}(甲基)氨基]吡咯烷-1-基}乙基)(甲基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯在二氧杂环己烷中的溶液,并在70℃加热1小时。将在所有挥发物蒸发后获得的残留物溶解到EtOAc中,用HCl(1N)酸化,有机物用盐水洗涤,干燥并真空浓缩以获得白色粉末状的标题化合物。 $(\text{ES}^+)\text{m/z}710(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0519] 步骤6:(7R)-7-[(2-{3-[(氨基磺酰基)(甲基)氨基]吡咯烷-1-基}乙基)(甲基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸

[0520] 用TFA处理(7R)-7-[(2-{3-[(叔丁氧基羰基)氨基]磺酰基}(甲基)氨基]吡咯烷-1-基}乙基)(甲基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸在DCM中的溶液,该溶液保持搅拌1小时。真空除去所有挥发物以留下浅黄色泡沫状产物。 $(\text{ES}^+)\text{m/z}610(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0521] 步骤7:(18R)-29-环己基-10,17-二甲基-20-氧杂-9-硫杂-1,8,10,14,17-五氮杂六环[16.9.1.1^{2,6}.1^{3,27}.1^{11,14}.0^{21,26}]三十一-2(31),3,5,21,23,25,27(29)-七烯-7-酮9,9-二氧化物

[0522] 用EDC(2当量)和DMAP(3当量)处理(7R)-7-[(2-{3-[(氨基磺酰基)(甲基)氨基]吡咯烷-1-基}乙基)(甲基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,

5] 苯并噁唑辛-11-羧酸在 DCM 中的溶液,该溶液在 35℃保持搅拌 1 小时。所有挥发物蒸发后获得的残留物通过自动化 RP-HPLC 提纯,从而以双 TFA 盐形式和以两种非对映体 (a/b) 的 1 : 1 混合物形式获得标题化合物 (55%)。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆, 300K, 双 TFA-盐) δ : 8.36-8.23 (bs, 1H-a), 7.94-7.83 (m, 1H-a, 1H-b), 7.82-7.74 (bs, 1H-b), 7.59-7.48 (m, 2H-a, 1H-b), 7.41-7.28 (m, 3H-a, 4H-b), 4.92-4.78 (m, 2H-a, 1H-b), 4.62-4.46 (m, 2H-b, 1H-a), 4.15-3.82 (m, 2H-a, 2H-b), 3.60-3.40 (m, 2H-a, 2H-b), 3.22-3.11 (m, 1H-a), 2.98 (s, 3H-a), 3.50-2.79 (m, 6H-a, 6H-b), 2.97-2.89 (m, 1H-b), 2.86 (s, 3H-b), 2.78-2.61 (m, 1H-a, 1H-b), 2.24 (s, 3H-a), 2.21 (s, 3H-b), 2.34-2.09 (m, 2H-a, 2H-b), 2.02-1.82 (m, 4H-a, 4H-b), 1.78-1.65 (m, 2H-a, 2H-b), 1.54-1.42 (m, 1H-a, 1H-b), 1.40-1.29 (m, 2H-a, 2H-b), 1.22-1.11 (m, 1H-a, 1H-b); (ES⁺) m/z 592 (M+H)⁺。

[0523] 实施例 19: (7R)-14-环己基-21-乙基-4,18,24-三甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0524] 步骤 1: 1-(甲氧基甲氧基)-2-甲基苯

[0525] 经 15 分钟向 NaH (在矿物油中的 60% 分散体; 1.2 当量) 在 Et₂O/DMF (5 : 1, 0.2M) 中的悬浮液中逐滴加入邻甲酚在 Et₂O 中的溶液 (1 当量, 2M)。加入 MOMCl 在 Et₂O 中的溶液 (1.1 当量, 2M), 将该混合物搅拌 30 分钟, 随后倒入 H₂O 中, 并用 Et₂O 萃取。合并的有机萃取物用 1N NaOH、H₂O 和盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空蒸发以获得标题化合物。产物未经进一步提纯即用于下一步骤。

[0526] 步骤 2: [2-(甲氧基甲氧基)-3-甲基苯基] 硼酸

[0527] 向在 -60℃冷却的 1-(甲氧基甲氧基)-2-甲基苯在二乙醚中的溶液 (0.3M) 中逐滴加入在戊烷中的 tBuLi (1.7M, 1.4 当量), 将该混合物搅拌 1 小时, 同时逐渐升温至 0℃, 随后在 0℃再保持 2 小时。将该混合物冷却至 -78℃, 逐滴加入 B(OMe)₃ 在 THF 中的溶液 (3 当量, 3.0M), 使该混合物达到室温并搅拌过夜。将该混合物冷却至 0℃, 加入 1N HCl, 随后将反应混合物搅拌 2 小时。减压除去所有挥发物, 残留物用 EtOAc 萃取。合并的萃取物用 H₂O 和盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空蒸发以获得黄色固体, 其与 PE 一起研制以获得白色固体, 其未经进一步提纯即用于下一步骤。

[0528] 步骤 3: 3-环己基-2-[2-(甲氧基甲氧基)-3-甲基苯基]-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

[0529] 类似于实施例 8, 步骤 4 制备该化合物 (83%), 用 [2-(甲氧基甲氧基)-3-甲基苯基] 硼酸替代 (2-(甲氧基甲氧基)-4-[(4-甲基苯基)磺酰基]氧基} 苯基) 硼酸。(ES⁺) m/z 408 (M+H)⁺。

[0530] 步骤 4: (7R)-14-环己基-4,18,24-三甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0531] 采用类似于对实施例 8, 步骤 7-17 所述的化学方法制备该标题化合物。(ES⁺) m/z 580 (M+H)⁺

[0532] 步骤 5: (7R)-14-环己基-21-乙基-4,18,24-三甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0533] 将乙醛(10 当量)添加到来自前一步骤的反应物中,接着加入 HOAc(cat.) 和 NaCNBH₃(5 当量)。30 分钟后,真空除去所有挥发物,将残留物导入在 EtOAc 中,并用 NaHCO₃ 饱和水溶液和盐水洗涤。经 Na₂SO₄ 干燥后,粗产物通过用 MeCN/H₂O 梯度(用 0.1% 的 TFA 缓冲)洗脱的自动化 RP-HPLC 提纯。将含有产物的级分合并并冻干以获得白色粉末状产物(25%, 双 TFA 盐)。

[0534] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 300K) δ 1.02-1.17(m, 1H), 1.21(t, J 6.7, 3H), 1.30-1.52(m, 3H), 1.78-1.86(m, 2H), 1.86-1.98(m, 4H), 2.37(s, 3H), 2.60(s, 3H), 3.03(s, 3H), 3.13-3.33(m, 3H), 3.33-3.50(m, 5H), 3.50-3.63(m, 2H), 3.64-3.79(m, 1H), 3.83-3.99(m, 1H), 3.99-4.14(m, 2H), 4.31-4.41(m, 1H), 4.61(d, J14.8, 1H), 7.12-7.31(m, 2H), 7.40-7.52(m, 2H), 7.91(d, J8.5, 1H), 8.08(s, 1H), 11.7(br s, 1H); (ES⁺)m/z 608(M+H)⁺。

[0535] 实施例 20:(7R)-14-环己基-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基氧基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-15-酮 17, 17-二氧化物

[0536] 步骤 1:(7R)-7-[(2-[2-(苄氧基)乙氧基]乙基)(叔丁氧基羰基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-11-羧酸甲酯

[0537] 通过市售 2-[2-(苄氧基)乙氧基]乙醇的斯文(Swern)氧化制备[2-(苄氧基)乙氧基]乙醛。将前述醛和(7R)-7-氨基-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-11-羧酸甲酯(如实施例 1,步骤 4 中所述制备)在 CH(OMe)₃ 中的 0.15M 溶液在室温下搅拌过夜;将在真空除去挥发物后获得的残留物溶解在 MeOH 中(0.15M 溶液),加入 NaCNBH₃(2.3 当量),该混合物保持搅拌 4 小时。蒸发所有挥发物,将残留材料溶解在 EtOAc 中,并用 NaHCO₃ 饱和水溶液和盐水洗涤。经 Na₂SO₄ 干燥后,真空蒸发所有挥发物;FC(Biotage, 含 0.5% NEt₃ 的 PE/EtOAc 1:1 至 1:3) 获得 35% 的(7R)-7-[(2-[2-(苄氧基)乙氧基]乙基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-11-羧酸甲酯。

[0538] 后者在 THF 中的 1M 溶液用二碳酸二叔丁酯(1.5 当量)在 40℃ 处理过夜;将蒸发后获得的残留物溶解在 EtOAc 中,并用 NaHCO₃ 饱和水溶液和盐水洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩;粗产物(定量)未经进一步提纯即使用。

[0539] 步骤 2:(7R)-7-((叔丁氧基羰基){2-[2-(甲基氨基)乙氧基]乙基}氨基)-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-11-羧酸甲酯

[0540] 将(7R)-7-[(2-[2-(苄氧基)乙氧基]乙基)(叔丁氧基羰基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-11-羧酸甲酯溶解在 MeOH/AcOH 10:1 中(0.06M),并加入碳载钨(10%, 0.25 当量)。将混合物脱气,并施加氢气气氛。该混合物在室温下保持搅拌。2 天后,真空蒸发所有挥发物,该残留物使用 EtOAc 和 MeOH 作为溶剂在 C 盐上过滤。真空蒸发溶剂后,获得(7R)-7-((叔丁氧基羰基)[2-(2-羟基乙氧基)乙基]氨基)-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-11-羧酸甲酯。将 DMAP(0.2 当量)和 MsCl(1.2 当量)添加到前述粗产物和 NEt₃(1.5 当量)在无 H₂O 中的 0.06M 溶液中,将该混合物在室温下搅拌 90 分钟。用饱和 NaHCO₃ 猝灭后,该混合物用 DCM 萃取,合并的有机相用 1N HCl 和盐水洗涤,干燥并浓缩。粗甲磺酸盐和 NEt₃(4

当量)的0.07M溶液用2M MeNH₂/THF(22当量)在80℃处理过夜,蒸发获得残留物,该残留物原样使用。收率70%(三步骤)。(ES⁺)m/z606(M+H)⁺。

[0541] 步骤3: (7R)-7-[(叔丁氧基羰基)(2-{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]磺酰基}(甲基)氨基]乙氧基}乙基)氨基]-14-环乙基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0542] 将氯磺酰异氰酸酯(1.2当量)溶解在无水DCM中(0.2M),在0℃加入1.3当量的t-BuOH在醚中的2M溶液,搅拌1小时后,逐滴加入(7R)-7-[(叔丁氧基羰基)(2-{2-(甲基氨基)乙氧基}乙基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯(1当量)和NEt₃(3当量)在无水DCM中的1M溶液,搅拌在0℃继续30分钟,随后在室温下继续2小时。真空蒸发所有挥发物,将残留物导入在EtOAc中,用1N HCl和盐水洗涤,干燥并浓缩;粗材料通过FC(Biotage, PE/EtOAc的梯度1:1至1:3)提纯以获得40%的标题化合物。(ES⁺)m/z785(M+H)⁺。

[0543] 步骤4: (7R)-14-环己基-18-甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基氧基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮17,17-二氧化物

[0544] 将(7R)-7-[(叔丁氧基羰基)(2-{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]磺酰基}(甲基)氨基]乙氧基}乙基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯溶解在二氧杂环己烷中(0.07M),并加入1M KOH溶液(10当量)。该混合物在75℃保持搅拌3小时。冷却至0℃后,用1M HCl将溶液的pH调节至pH 6,并真空除去所有挥发物。残留物用EtOAc萃取。合并的有机相用H₂O和盐水洗涤,并经Na₂SO₄干燥。真空蒸发所有挥发物。将残留材料溶解在无水DCM中,加入TFA(35当量),该混合物在室温下保持搅拌。2小时后真空蒸发所有挥发物。将残留物((7R)-7-[(2-{2-[(氨基磺酰基)(甲基)氨基]乙氧基}乙基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸的TFA盐)溶解在无水DCM中(0.07M),加入DMAP(3当量)和EDC(2当量),该混合物在40℃搅拌1小时,加入一些EDC晶体,继续搅拌1小时。蒸发后获得的残留物用EtOAc萃取。合并的有机相用NH₄Cl饱和水溶液和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩获得标题化合物,其未经进一步提纯即使用。收率:作为粗产物的定量收率。(ES⁺)m/z553(M+H)⁺。

[0545] 步骤4: (7R)-14-环己基-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基氧基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮17,17-二氧化物

[0546] 将NaCNBH₃(2当量)添加到(7R)-14-环己基-18-甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基氧基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮17,17-二氧化物、HCHO(3当量)和AcOH(10当量)在MeOH中的搅拌的溶液(0.05M)中,将该混合物在室温下搅拌2小时。蒸发获得残留物,将其溶解在DMSO中并通过prep. RP-HPLC提纯。级分冻干后,获得白色固体状的标题化合物(35%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆, 330K, 双TFA-盐) δ 7.97(b. s, 1H), 7.95(d, 1H, J 8.4), 7.58(t, 1H, J 7.7), 7.48(b. d, 1H, J 8.4), 7.41(d, 1H, J 6.3), 7.36-7.33(m, 2H), 4.90(d, 1H, J 15.2), 4.49(b. s, 1H), 4.35(dd, 1H, J 8.3, 12.3), 4.28(b. s., 1H), 3.93-3.86(m, 1H), 3.82-3.68(m,

5H), 3.61-3.50 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.75-2.66 (m, 1H), 1.99-1.82 (m, 4H), 1.74-1.66 (m, 2H), 1.50 (b. d, 1H, J11.8), 1.41-1.29 (m, 2H), 1.21-1.10 (m, 1H); (ES⁺)_{m/z}567 (M+H)⁺。

[0547] 实施例 21:(16S,18R)-29-环己基-10,17-二甲基-20-氧杂-9-硫杂-1,8,10,13,17-五氮杂六环[16.9.1.1^{2,6}.1^{3,27}.1^{13,16}.0^{21,26}]三十一-2(31),3,5,21,23,25,27(29)-七烯-7-酮 9,9-二氧化物

[0548] 步骤 1:(7R)-7-[[[(3S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基](甲基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0549] 将 AcOH(4 当量)添加到 3-氧代吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.5 当量)和 (7R)-7-氨基-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯(1 当量,如实施例 1,步骤 4 中所述制备)在无水 DCM 中的搅拌的混合物(1M)中;30 分钟后,加入 Na(OAc)₃BH(1.8 当量),该混合物在室温下搅拌 4 小时。蒸发至干获得残留物,将其导入在 EtOAc 中,用 NaHCO₃ 饱和水溶液和盐水洗涤,干燥并真空浓缩。将 AcOH(4 当量)添加到前述粗产物(1 当量)和 HCHO 在 H₂O 中的 37%溶液(2 当量)在无水 MeOH(1M)中的搅拌的混合物中;加入 NaCNBH₃(1.6 当量),将该混合物在室温下搅拌 3 小时。蒸发至干获得残留物,将其导入在 EtOAc 中,用 NaHCO₃ 饱和水溶液和盐水洗涤,随后干燥并真空浓缩。粗材料通过 FC(Biotage, PE:EtOAc:甲苯,4:3:3)提纯以获得 (7R)-7-[[[(3S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基](甲基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯(43%)及其非对映异构体 (7R)-7-[[[(3R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基](甲基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯(43%)。(ES⁺)_{m/z}588 (M+H)⁺。

[0550] 步骤 2:(3S)-3-[[{(7R)-14-环己基-11-[[[(2,2-二甲氧基乙基)(甲基)氨基]磺酰基]氨基]羰基]-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-7-基](甲基)氨基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[0551] 将 1M KOH(3.5 当量)添加到 (7R)-7-[[[(3S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基](甲基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯(1 当量)在二氧杂环己烷中的 0.3M 溶液中,该混合物在 75℃搅拌 12 小时。通过加入 1N HCl 在 0℃调节 pH(直到 pH=6),随后蒸发所有挥发物,将固体残留物导入在 CHCl₃ 中,滤去盐。滤液真空浓缩以获得残留物,将其溶解在无水 DCM 中(0.05M);加入 DMAP(3.5 当量)、EDC(1.5 当量)和 N-(2,2-二甲氧基乙基)-N-甲基氨磺酰(1.5 当量;如实施例 1,步骤 1 中所述制备),并将该混合物在 40℃搅拌 1 小时。蒸发后获得的残留物用 EtOAc 萃取。合并的有机相用 1M HCl、NaHCO₃ 饱和水溶液和盐水洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩以获得标题化合物,其未经进一步提纯即使用。(ES⁺)_{m/z}754 (M+H)⁺。

[0552] 步骤 3:(16S,18R)-29-环己基-10,17-二甲基-20-氧杂-9-硫杂-1,8,10,13,17-五氮杂六环[16.9.1.12,6.13,27.113,16.021,26]三十一-2(31)3,5,21,23,25,27(29)-七烯-7-酮 9,9-二氧化物

[0553] 将 (3S)-3-[[{(7R)-14-环己基-11-[[[(2,2-二甲氧基乙基)(甲基)氨基]磺酰基]氨基]羰基]-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-7-基](甲基)氨基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯在 DCM/TFA 3:1 中的 0.05M 溶液在室温下搅拌 1.5 小时。将蒸

发所得的残留物溶解在 MeOH 中,加入 NEt_3 (5 当量),接着加入 NaCNBH_3 (3 当量) 和 AcOH (10 当量),该混合物在室温下搅拌 4 小时。

[0554] 将真空除去 MeOH 后获得的残留物溶解在 NaHCO_3 饱和水溶液和 EtOAc 中,并用 EtOAc 萃取;无进一步洗涤,有机相经 Na_2SO_4 干燥并浓缩,残留物通过 RP-HPLC 提纯以便在冻干级分后获得白色固体状的标题化合物 (6%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, J 8.4), 7.64 (d, 1H, J 8.4), 7.52 (t, 1H, J 7.6), 7.34-7.27 (m, 3H), 4.66 (d, 1H, J 15.6), 4.23 (dd, 1H, J 4.6, 11.2), 4.05 (b. t, 1H, J 11.2), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.70-3.00 (m, 7H, 部分被水信号遮蔽 (obscure)), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.32-2.18 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.98-1.87 (m, 3H), 1.84-1.65 (m, 4H), 1.50-1.45 (m, 1H), 1.37-1.27 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 1H); $(\text{ES}^+)_{\text{m/z}} 592 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0555] 实施例 22 : (7R)-14-环己基-21-乙基-18,24-二甲基-4-丙基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0556] 步骤 1 : 2-[2-(烯丙氧基)苯基]-3-环己基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

[0557] 将 3-环己基-2-(2-羟基苯基)-1H-吡啶-6-羧酸甲酯 (如公开的国际专利申请 WO 2006/046030 中所述制备) 悬浮在 MeCN/DCM (1 : 1, 0.1M) 中, 并加入 K_2CO_3 (1 当量)。向搅拌的混合物中加入烯丙基溴 (1.1 当量), 将混合物升温至 50°C 。4 小时后, 再加入 0.5 当量烯丙基溴, 继续加热过夜。将混合物过滤, 滤饼用热的乙酸乙酯萃取。将合并的滤液真空蒸发。将残留材料溶解在热 DCM 中, 并通过加入 PE 沉淀。收集沉淀物并在真空中干燥。获得米色结晶粉末状产物 (81%)。 $(\text{ES}^+)_{\text{m/z}} 390 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0558] 步骤 2 : 2-(3-烯丙基-2-羟基苯基)-3-环己基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

[0559] 将 2-[2-(烯丙氧基)苯基]-3-环己基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯纯净地加热至 220°C 。该原材料在大约 190°C 液化, 并转为深棕色。1 小时后, 原材料被消耗。该棕色液体在冷却至室温时固化。通过 FC (biotage 柱, PE : EtOAc, 9 : 1) 分离产物。溶剂蒸发后, 获得米色非晶固体形式的产物 (80%)。 $(\text{ES}^+)_{\text{m/z}} 390 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0560] 步骤 3 : 3-环己基-2-(2-羟基-3-丙基苯基)-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

[0561] 将 2-(3-烯丙基-2-羟基苯基)-3-环己基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯溶解在 EtOAc 中 (0.08M)。加入 Pd/C (10%) 后, 加入 HOAc, 将混合物脱气并用 Ar 吹扫。脱气后, 施加 H_2 -气氛, 混合物在室温下保持搅拌。30 分钟后, 反应完全, 滤去催化剂。溶剂蒸发后获得浅黄色固体状产物 (98%)。 $(\text{ES}^+)_{\text{m/z}} 392 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0562] 步骤 4 : (7R)-7-[(2-氨基乙基)(甲基)氨基]-14-环己基-N-[[甲基(2-氧代乙基)氨基]磺酰基]-4-丙基-7,8-二氢-6H-吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噻唑辛-11-甲酰胺

[0563] 采用类似于对实施例 1, 步骤 3-9 所述的化学方法制备标题化合物。 $(\text{ES}^+)_{\text{m/z}} 624 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0564] 步骤 5 : (7R)-14-环己基-21-乙基-18,24-二甲基-4-丙基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0565] 将 (7R)-7-[(2-氨基乙基)(甲基)氨基]-14-环己基-N-[[甲基(2-氧代乙基)

氨基]磺酰基}-4-丙基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-甲酰胺溶解在 MeOH 中 (0.9mM), 加入 NEt_3 和 HOAc, 接着加入 NaCNBH_3 。30 分钟后, 已经生成 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 608$ 的闭环中间体, 加入 MeCHO。一晚上后, 所有挥发物真空蒸发, 将残留材料溶解在 MeCN 中。通过质量引导的 RP-HPLC 分离产物。冻干后获得无色粉末 (6%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.09 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, J 8.6), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 4.62 (d, 1H, J 14.9), 4.41-4.36 (m, 1H), 3.98-3.84 (m, 3H), 3.58-3.13 (m, 8H), 3.04-2.98 (m, 4H), 2.67 (q, 3H, J 7.26), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.95-1.65 (m, 10H), 1.48-1.09 (m, 8H), 0.98 (t, 3H, J 7.26); $(\text{ES}^+)_{\text{m/z}} 636 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0566] 实施例 23: 31-环己基-8-氧杂-24-硫杂-1,4,16,23,25-五氮杂七环[23.2.2.1^{4,6}.1^{6,16}.1^{15,18}.1^{17,21}.0^{9,14}]三十三-9,11,13,15(31),17(30),18,20-七烯-22-酮 24,24-二氧化物

[0567] 步骤 1: 5,5-双(溴甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷

[0568] 将一水合 TsOH (0.1 当量) 在 0℃ 添加到 2,2-双(溴甲基)丙-1,3-二醇在丙酮/2,2-二甲氧基丙烷 (10 : 1) 中的 0.2M 溶液中, 该溶液在室温下搅拌 2 小时。在中性氧化铝垫上用 EtOAc 过滤, 在真空蒸发溶剂后获得白色固体状的标题化合物 (quant)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , 300K) δ 3.80 (s, 4H), 3.58 (s, 4H), 1.42 (s, 6H)。

[0569] 步骤 2: 14'-环己基-2,2-二甲基 spiro[1,3-二氧杂环己烷-5,7'-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛]-11'-羧酸甲酯

[0570] 将 NaH (5 当量, 在矿物油中的 60% 分散体) 添加到 3-环己基-2-(2-羟基苯基)-1H-吡啶-6-羧酸甲酯 (如公开的国际专利申请 W02006/046030 中所述制备) 在 DMF 中的脱气溶液 (0.2M) 中, 使该溶液在室温下搅拌 20 分钟。随后将该混合物置于在 70℃ 预热的油浴中, 加入 5,5-双(溴甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷 (1.5 当量) 在无水 DMF 中的脱气溶液 (0.4M), 将该混合物搅拌 1 小时; 加入另外的亲电子试剂 (1.5 当量), 在 70℃ 继续搅拌 3 小时。用 NH_4Cl 饱和水溶液猝灭反应, 用 1N HCl 酸化, 并用 Et_2O 萃取; 有机层用 H_2O 和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并真空除去溶剂。粗产物通过 FC (PE/EtOAc) 提纯以获得标题化合物 (50%) 和回收的原材料 (44%)。 $(\text{ES}^+)_{\text{m/z}} 490 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0571] 步骤 3: 1-{2-[4-(氨基磺酰基)哌嗪-1-基]乙基}-14'-环己基螺[氮杂环丁烷 (azetidine)-3,7'-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛]-11'-羧酸甲酯

[0572] 将 Cat. 一水合 TsOH 添加到 14'-环己基-2,2-二甲基螺[1,3-二氧杂环己烷-5,7'-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛]-11'-羧酸甲酯在 MeOH/THF 1 : 2 中的悬浮液 (0.03M) 中, 将该溶液在室温下搅拌 3 小时。在中性氧化铝的垫上用 EtOAc 作为洗脱剂过滤, 在真空蒸发溶剂后获得 14-环己基-7,7-双(羟基甲基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯 (quant)。将该材料溶解在无水 MeCN 中 (0.2M), 并在 0℃ 加入 DIPEA (4.0 当量) 和三氟甲磺酸酐 (3.5 当量)。该混合物在 0℃ 搅拌 15 分钟, 随后在室温下再加入 DIPEA (4 当量)。加入 4-(2-氨基乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (2 当量), 该混合物在 70℃ 搅拌 1 小时。真空除去溶剂后, 加入 EtOAc, 该溶液用 H_2O 和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并真空除去溶剂。将粗 1-{2-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]乙基}-14'-环己基螺[氮杂环丁烷-3,7'-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛]-11'-羧酸甲酯导入在 DCM/TFA 3 : 1 中 (0.13M), 并在室温下搅拌 2 小时。将混合物蒸发至干, 将残留材料溶解

在 EtOAc 中。该溶液用 NaHCO₃ 饱和水溶液和盐水洗涤。有机相经 Na₂SO₄ 干燥,真空蒸发溶剂。将残留物溶解在无水二氧杂环己烷中 (0.06M),加入硫酰胺 (5 当量)。该混合物在回流下搅拌 3 小时,随后在室温下搅拌过夜。蒸发后获得的残留物通过 FC(EtOAc/MeOH,9 : 1) 提纯,从而以 40% 收率获得标题化合物。(ES⁺)m/z622 (M+H)⁺。

[0573] 步骤 4 : 31- 环己基 -8- 氧杂 -24- 硫杂 -1,4,16,23,25- 五氮杂七环 [23.2.2.1^{4,6}.1^{6,16}.1^{15,18}.1^{17,21}.0^{9,14}] 三十三 -9,11,13,15(31),17(30),18,20- 七烯 -22- 酮 24,24- 二氧化物

[0574] 将 0.1M KOH 水溶液 (3 当量) 添加到 1-{2-[4-(氨基磺酰基)哌嗪-1-基]乙基}-14'- 环己基螺[氮杂环丁烷-3,7'- 吡啶并[1,2-e][1,5] 苯并噁唑辛]-11'- 羧酸甲酯在二氧杂环己烷中的 0.1M 溶液中,该混合物在 70℃ 搅拌 150 分钟。加入 1M HCl 直至 pH = 6,该化合物用 EtOAc 萃取,用盐水洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。将残留物溶解在 DCM 中 (0.05M) 并用 DMAP (3 当量) 和 EDC (1.5 当量) 在 40℃ 处理 90 分钟。蒸发后获得的残留物通过 RP-HPLC 提纯以获得双-TFA 盐形式的标题化合物 (15%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 300K) δ 8.17 (b. s, 1H), 7.89 (d, 1H, J 8.3), 7.46 (b. s, 2H), 7.24-7.16 (m, 3H), 5.15 (d, 1H, J 17.4), 4.16-4.05 (m, 2H), 4.05-3.78 (m, 2H), 3.78-3.15 (m, 6H), 3.15-2.40 (m, 10H, 被 DMSO 信号部分遮蔽), 2.00-1.80 (m, 4H), 1.80-1.62 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.40-1.22 (m, 3H); (ES⁺)m/z590 (M+H)⁺。

[0575] 实施例 24 : (7R)-14- 环己基 -18,19,19,21,24- 五甲基 -7,8- 二氢 -6H-7,11- (桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e][1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物

[0576] 步骤 1 : (2- 羟基 -1,1- 二甲基乙基) 甲基氨基甲酸叔丁酯

[0577] 在室温下用 THF 中的 BH₃-DMS 络合物 (10 当量, 2M) 处理 N-(叔丁氧基羰基)-N,2- 二甲基丙氨酸的 THF 溶液 (0.17M), 该混合物在 45℃ 搅拌 8 小时。反应小心地用 H₂O 猝灭, 用 2M Na₂CO₃ 水溶液将 pH 调节至 9。该混合物随后用 EtOAc 萃取,并用盐水洗涤。经 Na₂SO₄ 干燥后,粗材料通过 FC (在 PE 中 10-50% EtOAc) 提纯以获得产物。(ES⁺)m/z204 (M+H)⁺。

[0578] 步骤 2 : (1,1- 二甲基 -2- 氧代乙基) 甲基氨基甲酸叔丁酯

[0579] 将前述化合物溶解在 DCM 中 (0.1M),并向混合物中一次性加入 DMP (1.5 当量)。将该混合物搅拌 1 小时,随后将其用 Et₂O 稀释,并用含有 Na₂S₂O₃ 的 NaHCO₃ 饱和水溶液处理。将该混合物搅拌 5 分钟,随后加入 Et₂O,分离各层。有机相用 NaHCO₃ 饱和水溶液和 H₂O 洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥并蒸发。粗产物未经进一步提纯即使用。(ES⁺)m/z202 (M+H)⁺。

[0580] 步骤 3 : (7R)-7-[(2- 氨基乙基) (甲基) 氨基]-14- 环己基 -7,8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1,2-e][1,5] 苯并噁唑辛 -11- 羧酸甲酯

[0581] 与实施例 8,步骤 11 类似地处理 (7R)-7-[(2-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 乙基) (甲基) 氨基]-14- 环己基 -7,8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1,2-e][1,5] 苯并噁唑辛 -11- 羧酸甲酯 (实施例 1,步骤 6) (100%) ; (ES⁺)m/z463 (M+H)⁺。

[0582] 步骤 4 : (7R)-7-[(2-[(2-[(叔丁氧基羰基) (甲基) 氨基]-2- 甲基丙基) (甲基) 氨基] 乙基) (甲基) 氨基]-14- 环己基 -7,8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1,2-e][1,5] 苯并噁唑辛 -11- 羧酸甲酯

[0583] 与实施例 8,步骤 12 和 13 类似地使前述化合物和来自步骤 2 的化合物反应以获得

标题化合物；(ES⁺)_{m/z}662(M+H)⁺。

[0584] 步骤5：(7R)-14-环己基-7-[甲基(2-{[2-甲基-2-(甲基氨基)丙基]氨基}乙基)氨基]-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0585] 与实施例1，步骤4类似地由前述化合物制备该材料(100%)；(ES⁺)_{m/z}562(M+H)⁺。

[0586] 步骤6：(7R)-7-[2-[2-[{(叔丁氧基羰基)氨基}磺酰基](甲基)氨基]-2-甲基丙基](甲基)氨基]乙基(甲基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0587] 将氯磺酰异氰酸酯(1当量)和tBuOH(1.3当量)在0℃在DCM中(0.1M)搅拌90分钟。加入来自步骤6的化合物和NEt₃(5当量)在DCM中的溶液(0.04M)，将所得混合物在室温下搅拌1小时。真空除去所有挥发物。粗材料通过FC(2-10% MeOH在EtOAc中+2% NEt₃)提纯以获得标题化合物(59%)；(ES⁺)_{m/z}741(M+H)⁺。

[0588] 步骤7：(7R)-7-[2-[2-[{(叔丁氧基羰基)氨基}磺酰基](甲基)氨基]-2-甲基丙基](甲基)氨基]乙基(甲基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸

[0589] 与实施例10，步骤11类似地使前述化合物反应(71%)；(ES⁺)_{m/z}727(M+H)⁺。

[0590] 步骤8：(7R)-7-[2-[2-[{(氨基磺酰基)(甲基)氨基]-2-甲基丙基}(甲基)氨基]乙基(甲基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸

[0591] 与实施例1，步骤4类似地由步骤8中制成的化合物制备该材料(100%)；(ES⁺)_{m/z}627(M+H)⁺。

[0592] 步骤9：(7R)-14-环己基-18,19,19,21,24-五甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮17,17-二氧化物

[0593] 与实施例8，步骤14类似地使前述化合物反应(23%，TFA-盐)；¹H NMR(400MHz，DMSO-d₆+2% TFA, 300K) δ 1.07-1.20(m, 1H)，1.26-1.36(m, 3H)，1.39(s, 3H)，1.43-1.52(m, 1H)，1.57(s, 3H)，1.64-1.77(m, 2H)，1.80-1.88(m, 1H)，1.89-2.02(m, 3H)，2.73(s, 3H)，2.93(s, 3H)，3.08(s, 3H)，3.33-3.44(m, 1H)，3.51-3.65(m, 3H)，3.65-3.81(m, 2H)，3.89-4.00(m, 1H)，4.04-4.17(m, 1H)，4.27(明显的t, J 11.0, 1H)，4.43-4.56(m, 1H)，4.73(d, J 15.2, 1H)，7.31-7.44(m, 3H)，7.53(d, J 8.4, 1H)，7.58(明显的t, J 7.8, 1H)，7.95(d, J 8.4, 1H)，8.09(s, 1H)，11.7(br s, 1H)；(ES⁺)_{m/z} 608(M+H)⁺。

[0594] 实施例25：(7R)-14-环己基-18,21-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚丙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮17,17-二氧化物(A25)

[0595] 步骤1：(4S)-4-苄基-3-戊-4-烯酰基-1,3-噁唑烷-2-酮

[0596] 向冷却至-78℃的(4S)-4-苄基1,3-噁唑烷酮的THF溶液(0.49M)中逐滴加入在己烷中的n-BuLi(2.5M, 1.1当量)。所得溶液在-78℃搅拌30分钟，随后逐滴加入4-戊烯酰氯的THF溶液(4M, 1.1当量)。所得混合物在-78℃搅拌20分钟，随后使其达到0℃，此时再搅拌40分钟。通过加入NH₄Cl饱和水溶液猝灭该反应，随后在H₂O和EtOAc之间分

配。分离各层,水相用 EtOAc 再萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。残留物通过用 PE/EtOAc (10 : 1) 洗脱的 FC 提纯以获得无色油状产物 (72%)。 $(\text{ES}^+)_{\text{m/z}260}(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0597] 步骤 2 : (4S)-4-苄基-3-[2-(羟基甲基)戊-4-烯酰基]-1,3-噁唑烷-2-酮

[0598] 将前述化合物溶解在 DCM 中 (0.2M) 并冷却至 0°C 。向该混合物中逐滴加入 TiCl_4 (1.1 当量),接着加入 Hünig's 碱 (1.1 当量),所得深红色混合物在 0°C 搅拌 40 分钟。将 s-三氧杂环己烷 (1.1 当量) 一次性添加到该反应混合物中,接着逐滴加入 TiCl_4 (1.1 当量)。反应混合物在 0°C 搅拌 3 小时,随后通过逐滴加入 NH_4Cl 饱和水溶液猝灭。将该混合物搅拌 30 分钟,倒入 H_2O 中,并用 DCM 萃取。合并的有机萃取物用 NH_4Cl 饱和水溶液洗涤一次,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。所得橙色油未经进一步提纯即使用。 $(\text{ES}^+)_{\text{m/z}290}(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0599] 步骤 3 : (4S)-4-苄基-3-[(2R)-2-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基]戊-4-烯酰基]-1,3-噁唑烷-2-酮

[0600] 将前述化合物溶解在 DCM 中 (0.2M),并在室温下用 DMAP (0.1 当量)、 NEt_3 (1.5 当量) 和叔丁基二甲基氯硅烷 (1.2 当量) 处理。将该混合物在室温下搅拌 18 小时,随后加入乙酸乙酯,所得混合物用 HCl (1N)、 NaHCO_3 饱和水溶液、水和盐水洗涤。合并的有机萃取物经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。残留物通过用 PE/EtOAc (20 : 1) 洗脱的 FC 提纯以获得无色油状产物 (73%, 经两个步骤)。 $(\text{ES}^+)_{\text{m/z}404}(\text{M}+\text{H})^+$; $[\alpha]_{\text{D}^{20}}: +32.9^\circ$ ($c = 1.3, \text{CHCl}_3$)。

[0601] 步骤 4 : (2S)-2-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基]戊-4-烯-1-醇

[0602] 将前述化合物溶解在 Et_2O 中 (0.19M) 并冷却至 0°C 。一次性加入固体 LiBH_4 (1.2 当量),接着逐滴加入甲醇 (1.2 当量)。所得混合物在 0°C 搅拌 40 分钟,随后在室温下搅拌 90 分钟。随后将该混合物冷却至 0°C ,并经 30 分钟小心地加入 NaHCO_3 饱和水溶液。该双相混合物在 0°C 剧烈搅拌 1 小时,随后倒入 H_2O 中。水层用 EtOAc 萃取,合并的有机萃取物经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。残留物通过用 PE/EtOAc (12 : 1) 洗脱的 FC 提纯以获得无色油状产物 (80%)。 $(\text{ES}^+)_{\text{m/z}231}(\text{M}+\text{H})^+$; $[\alpha]_{\text{D}^{20}}: -4.1^\circ$ ($c = 1.4, \text{CHCl}_3$)。

[0603] 步骤 5 : (2R)-2-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基]戊-4-烯-1-基甲磺酸酯

[0604] 将前述化合物溶解在 DCM 中 (0.5M),加入 N,N-二异丙基乙胺 (2 当量),将该混合物冷却至 0°C 。逐滴加入 MsCl (1.2 当量),将该混合物在室温下搅拌 1 小时。反应混合物随后用 EtOAc 稀释,并用 HCl (1N)、 NaHCO_3 饱和水溶液和盐水洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。残留物未经进一步提纯即使用 (98%)。 $(\text{ES}^+)_{\text{m/z}309}(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0605] 步骤 6 : 2-(2-[(2S)-2-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基]戊-4-烯-1-基]氧基)苯基)-3-环己基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

[0606] 在 60°C 和加热至 60°C 用 Cs_2CO_3 (1.2 当量) 处理 3-环己基-2-(2-羟基-苯基)-1H-吡啶-6-羧酸甲酯 (如公开的国际专利申请 WO2006/046030 中所述制备) 的 DMA 溶液 (0.1M)。前一步骤中制成的甲磺酸酯以 DCM 溶液 (0.5M) 形式经 30 分钟加入,所得混合物加热至 $65-70^\circ\text{C}$ 并保持 15 小时。冷却至室温后,该溶液用 EtOAc 稀释,并用 H_2O (3 $\times$) 和盐水洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并蒸发至干。残留物通过用 PE/EtOAc (20 : 1) 洗脱的 FC 提纯以获得无色固体状产物 (79%)。 $(\text{ES}^+)_{\text{m/z}562}(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0607] 步骤 7 : 3- 环己基 -2-(2-[(2R)-2-(羟基甲基) 戊 -4- 烯 -1- 基] 氧基 } 苯基)-1H- 吡啶 -6- 羧酸甲酯

[0608] 在室温下用 TBAF (1.0 当量, 1.0M, 在 THF 中) 处理前述化合物的 THF 溶液 (0.1M) 并搅拌 20 分钟。真空除去大部分 THF, 残留物用 EtOAc 稀释。用 HCl (1N)、水和盐水洗涤后, 有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。残留物通过用 PE/EtOAc (8 : 1 至 5 : 1) 洗脱的 FC 提纯以获得浅黄色泡沫状产物 (93%)。 (ES⁺)_{m/z} 448 (M+H)⁺; [α]_D²⁰; +13.4° (c = 0.93, CHCl₃)。

[0609] 步骤 8 : (7R)-7- 烯丙基 -14- 环己基 -7,8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1,2-e][1,5] 苯并噻唑辛 -11- 羧酸甲酯

[0610] 前述化合物如步骤 5 中所述转化成其甲磺酸酯, 将该粗产物溶解在 DMA 中 (0.3M), 并经 40 分钟逐滴添加到在 65°C 加热的 Cs₂CO₃ (2 当量) 在 DMA 中的悬浮液中 (最终浓度 0.080M)。加料完全后, 混合物在该温度下再搅拌 1.5 小时, 随后冷却至室温, 用 EtOAc 稀释并用 H₂O (4×) 和盐水 (2×) 洗涤。合并的有机萃取物经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。残留物通过用 PE/EtOAc 洗脱的 FC 提纯以获得无色泡沫状产物 (86%)。 (ES⁺)_{m/z} 430 (M+H)⁺; [α]_D²⁰; +68.6° (c = 0.7, CHCl₃)。

[0611] 步骤 9 : (7R)-14- 环己基 -7-(3- 羟基丙基)-7,8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1,2-e][1,5] 苯并噻唑辛 -11- 羧酸甲酯

[0612] 将前述化合物的 THF 溶液 (1.0M) 添加到冷却至 0°C 的 9-BBN 的 THF 溶液 (0.5M, 2.5 当量) 中。所得混合物在室温下搅拌 24 小时, 随后冷却至 0°C。加入氢氧化钠 (1M, 5 当量), 随后逐滴加入过氧化氢 (35%, 5 当量)。所得混合物在 0°C 搅拌 15 分钟, 随后在室温下再搅拌 30 分钟。加入水, 且该混合物用 EtOAc 和 DCM 萃取数次。合并的有机萃取物经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。残留物通过用 PE/EtOAc (9 : 1 至 2 : 1, 含有 2% MeOH) 洗脱的 FC 提纯以获得无色固体状产物 (75%)。 (ES⁺)_{m/z} 448 (M+H)⁺。

[0613] 步骤 10 : (7R)-7-{3-[2-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]乙基]-(甲基)氨基}丙基}-14- 环己基 -7,8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1,2-e][1,5] 苯并噻唑辛 -11- 羧酸甲酯

[0614] 将前述化合物溶解在 DCM 中 (0.12M) 并用 DMP (1.5 当量) 氧化成相应的醛。在室温下搅拌 1 小时后, 反应用 EtOAc 稀释, 并用 NaHCO₃ 饱和水溶液和 Na₂S₂O₃ 饱和水溶液的混合物 (1 : 1, v/v, 2×)、水和盐水洗涤。有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。将该粗制醛在室温下溶解在 1,2-DCE 中 (0.12M)。向所得溶液中加入甲基 [2-(甲基氨基)乙基] 氨基甲酸叔丁酯 (如欧洲专利申请 1998/296811 中所述由市售 N, N' - 二甲基乙二胺制备) (1.5 当量), 接着加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.4 当量)。1.5 小时后加入氢氧化钠 (1M, 2 当量), 将该混合物剧烈搅拌 10 分钟。用 EtOAc 稀释后, 有机相用水和盐水洗涤。有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。残留物通过用 PE/EtOAc (1 : 1, 含有 0.5% NEt₃ 和 0.5% MeOH) 洗脱的 FC 提纯以获得粘性泡沫状产物 (69%)。 (ES⁺)_{m/z} 618 (M+H)⁺。

[0615] 步骤 11 : (7R)-7-{3-[2-[[[(叔丁氧基羰基)氨基]-磺酰基](甲基)氨基]乙基](甲基)氨基}丙基}-14- 环己基 -7,8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1,2-e][1,5] 苯并噻唑辛 -11- 羧酸甲酯

[0616] 将前述化合物溶解在 DCM 中 (0.08M) 并加入 TFA (165 当量)。在室温下搅拌 30 分钟后, 将反应混合物蒸发至干, 导入到 EtOAc 中并用 NaHCO₃ 饱和水溶液洗涤。有机层经

Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。将该粗制胺溶解在 THF 中 (0.2M) 并加入 (叔丁氧基羰基) {[4-(二甲基亚氨基)吡啶-1(4H)-基]磺酰基}氮烷化物 (1.2 当量) (按照文献程序制备: Winum, J.-Y. 等人, Org. Lett. 2001, 3, 2241-2243)。将所得混合物加热至 40℃ 18 小时, 冷却至室温, 用 EtOAc 稀释, 并用 HCl (1N)、NaHCO₃ 饱和水溶液和盐水洗涤。有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩以获得黄色油状产物 (91%), 其未经进一步提纯即使用。(ES⁺)m/z 697 (M+H)⁺。

[0617] 步骤 12: (7R)-7-{3-[2-[(叔丁氧基羰基)氨基]磺酰基](甲基)氨基]-乙基}(甲基)氨基]-丙基}-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸

[0618] 将前述化合物溶解在二氧杂环己烷中 (0.07M), 加入 KOH (1M, 10 当量)。将该混合物加热至 65℃ 3.5 小时, 随后冷却至室温, 并用 EtOAc 稀释。加入 HCl (1N) 直至水相具有大约 2 的 pH。分离水相, 用 EtOAc 萃取, 合并的萃取物用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩以获得澄清油状产物 (99%), 其未经进一步提纯即使用。(ES⁺)m/z 683 (M+H)⁺。

[0619] 步骤 13: (7R)-7-{3-[2-[(氨基磺酰基)(甲基)氨基]乙基](甲基)氨基]-丙基}-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸

[0620] 用 TFA (52 当量) 处理在 DCM 中的前述化合物 (0.03M), 并将该混合物加热至 50℃。20 分钟后, 真空除去所有搅拌的挥发物, 使残留物在水和 EtOAc 之间分配。有机层用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩以获得黄色固体状产物 (73%), 其未经进一步提纯即使用。(ES⁺)m/z 583 (M+H)⁺。

[0621] 步骤 14: (7R)-14-环己基-18,21-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚丙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0622] 与实施例 18, 步骤 7 类似地使用 EDC (3 当量) 和 DMAP ((5 当量) 并将该混合物加热至 40℃ 历时 15 小时) 由前述化合物制备标题化合物。所有挥发物蒸发后获得的残留物通过自动化 RP-HPLC 提纯以获得其 TFA 盐 (23%) 形式和两种异构体的混合物 (8 : 1) 形式的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 300K, 主异构体的数据) δ 0.97-1.08 (m, 1H), 1.10-1.21 (m, 1H), 1.25-1.53 (m, 4H), 1.63-1.75 (m, 2H), 1.78-2.05 (m, 6H), 2.60-2.72 (m, 1H), 2.74-2.80 (m, 1H), 2.85 (bs, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.1-3.49 (m, 5H, 被水部分覆盖), 3.54-3.70 (m, 2H), 3.78-3.98 (m, 2H), 4.38 (d, J 14.5, 1H), 4.44 (bs, 1H), 7.29-7.40 (m, 3H), 7.47 (d, J 7.9Hz, 1H), 7.58 (app. t, J 7.9Hz, 1H), 7.91 (d, J 8.5, 1H); 8.02 (s, 1H), 9.89 (bs, 1H), 11.9 (bs, 1H); MS (ES⁺)m/z 565 (M+H)⁺; [α]_D²⁰: +22° (c = 0.28, CH₃CN)。

[0623] 实施例 26: (7R)-14-环己基-21-乙基-18,24-二甲基-4-(哌啶-1-基甲基)-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物 (A26)

[0624] 步骤 1: 3-环己基-2-(3-甲酰基-2-甲氧基苯基)-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

[0625] 将 2-溴-3-环己基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯 (如国际专利申请 W02004/087714 中制备)、(3-甲酰基-2-甲氧基苯基)硼酸 (1.5 当量) 和 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.1 当量) 溶解在二氧杂环己烷中 (0.08M)。将该溶液脱气并用 Ar 吹扫。加入 2M Na₂CO₃ 溶液 (1 当量) 并将该混合物加热至 110℃ 2 小时。真空蒸发所有挥发物, 并将残留材料溶解在 EtOAc 中, 经

C 盐过滤并真空蒸发。在硅胶塞上用 (PE/EtOAc 1 : 1) 洗脱以过滤该残留材料。蒸发含产物的级分并用 Et₂O 研制后, 获得灰白色固体状的 3- 环己基 -2-(3- 甲酰基 -2- 甲氧基苯基)-1H- 吡啶 -6- 羧酸甲酯 (77%)。 (ES⁺)_{m/z}392 (M+H)⁺。

[0626] 步骤 2 : 3- 环己基 -2-(3- 甲酰基 -2- 羟基苯基)-1H- 吡啶 -6- 羧酸甲酯

[0627] 将前述化合物溶解在无水 DCM 中 (0.1M) 并用 BBr₃ (1M, 在 DCM 中, 2 当量) 逐滴处理。在室温下搅拌 1 小时后, 逐滴加入过量 MeOH, 并继续搅拌 20 分钟。蒸发挥发物, 使该混合物在 EtOAc 和 1N HCl 之间分配。有机层用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。在用 Et₂O 研制后获得纯的 3- 环己基 -2-(3- 甲酰基 -2- 羟基苯基)-1H- 吡啶 -6- 羧酸甲酯 (75%)。 (ES⁺)_{m/z}378 (M+H)⁺。

[0628] 步骤 3 : 3- 环己基 -2-[2- 羟基 -3-(哌啶 -1- 基甲基) 苯基]-1H- 吡啶 -6- 羧酸甲酯

[0629] 将前述化合物和 NaBH(OAc)₃ 在 1,2-DCE 中的悬浮液在室温下搅拌过夜。加入 NaHCO₃ 饱和水溶液后, 将该混合物萃取到 EtOAc 中。合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩以获得标题化合物, 其未经进一步提纯即使用。 (ES⁺)_{m/z}447 (M+H)⁺。

[0630] 步骤 4 : (7R)-7-[(叔丁氧基羰基) 氨基]-14- 环己基 -4-(哌啶 -1- 基甲基)-7, 8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -11- 羧酸甲酯

[0631] 与实施例 1, 步骤 3 类似地由 3- 环己基 -2-[2- 羟基 -3-(哌啶 -1- 基甲基) 苯基]-1H- 吡啶 -6- 羧酸甲酯和 (2R)-2-({[(4- 硝基苯基) 磺酰基] 氧基} 甲基) 氮丙啶 -1- 羧酸叔丁酯制备该化合物。该化合物未经进一步提纯即使用。 (ES⁺)_{m/z}602 (M+H)⁺。

[0632] 步骤 5 : (7R)-7- 氨基 -14- 环己基 -4-(哌啶 -1- 基甲基)-7, 8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -11- 羧酸甲酯

[0633] 与实施例 1, 步骤 4 类似地由 (7R)-7-[(叔丁氧基羰基) 氨基]-14- 环己基 -4-(哌啶 -1- 基甲基)-7, 8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -11- 羧酸甲酯制备该化合物。 (ES⁺)_{m/z}502 (M+H)⁺。

[0634] 步骤 6 : (7R)-14- 环己基 -7-(甲基氨基)-4-(哌啶 -1- 基甲基)-7, 8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -11- 羧酸甲酯

[0635] 与实施例 1, 步骤 5 类似地由 (7R)-7- 氨基 -14- 环己基 -4-(哌啶 -1- 基甲基)-7, 8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -11- 羧酸甲酯制备该化合物。 (ES⁺)_{m/z}516 (M+H)⁺。

[0636] 步骤 7 : (7R)-7-[{2-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 乙基} (甲基) 氨基]-14- 环己基 -4-(哌啶 -1- 基甲基)-7, 8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -11- 羧酸甲酯

[0637] 与实施例 1, 步骤 6 类似地由 (7R)-14- 环己基 -7-(甲基氨基)-4-(哌啶 -1- 基甲基)-7, 8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -11- 羧酸甲酯和 (2- 氧代乙基) 氨基甲酸叔丁酯制备该化合物。该化合物未经进一步提纯即使用。 (ES⁺)_{m/z}659 (M+H)⁺。

[0638] 步骤 8 : (7R)-7-[{2-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 乙基} (甲基) 氨基]-14- 环己基 -4-(哌啶 -1- 基甲基)-7, 8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -11- 羧酸

[0639] 与实施例 1, 步骤 7 类似地由 (7R)-7-[{2-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 乙基} (甲基) 氨基]-14- 环己基 -4-(哌啶 -1- 基甲基)-7, 8- 二氢 -6H- 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑

辛-11-羧酸甲酯制备该化合物。该化合物未经进一步提纯即使用。(ES⁺)_{m/z}645(M+H)⁺。

[0640] 步骤9：{2-[(7R)-14-环己基-11-[(2,2-二甲氧基乙基)(甲基)氨基]磺酰基}氨基)羰基]-4-(哌啶-1-基甲基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-7-基}(甲基)氨基}乙基}氨基甲酸叔丁酯

[0641] 与实施例1,步骤8类似地由(7R)-7-[{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基}(甲基)氨基]-14-环己基-4-(哌啶-1-基甲基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-11-羧酸和N-(2,2-二甲氧基乙基)-N-甲基磺酰胺(如实施例1,步骤1中所述制备)制备该化合物。该化合物未经进一步提纯即使用。(ES⁺)_{m/z}826(M+H)⁺。

[0642] 步骤10：(7R)-14-环己基-21-乙基-18,24-二甲基-4-(哌啶-1-基甲基)-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0643] 按照实施例1,步骤9和10以及实施例3中所述的程序以一锅法由{2-[(7R)-14-环己基-11-[(2,2-二甲氧基乙基)(甲基)氨基]磺酰基}氨基)羰基]-4-(哌啶-1-基甲基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-7-基}(甲基)氨基}乙基}氨基甲酸叔丁酯制备该化合物。通过自动化RP-HPLC进行提纯,用0.1% TFA缓冲的MeCN/H₂O梯度洗脱。将含产物的级分合并,并冷冻干燥以获得白色粉末状产物(2%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 300K) δ 1.08-1.99(m, 19H), 2.50-2.75(m, 8H, 被DMSO信号部分遮蔽), 2.89-3.61(m, 17H), 3.85-4.54(m, 3H), 7.36-7.52(m, 2H), 7.55-7.79(m, 2H), 7.91(d, J 8.7, 1H), 8.12(s, 1H) 9.30(bs, 1H); (ES⁺)_{m/z}691(M+H)⁺。

[0644] 实施例27：(7R)-14-环己基-4-甲氧基-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物 (A27)

[0645] 步骤1：3-环己基-2-(2-羟基-3-甲氧基苯基)-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

[0646] 与实施例8,步骤4类似地由(2-羟基-3-甲氧基苯基)硼酸制备该化合物。FC(PE: EtOAc, 4:1至1:1)后为99%。(ES⁺)_{m/z}380(M+H)⁺。

[0647] 步骤2：3-环己基-2-{3-甲氧基-2-[(2S)-环氧乙烷-2-基甲氧基]苯基}-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

[0648] 与实施例8,步骤8类似地由3-环己基-2-(2-羟基-3-甲氧基苯基)-1H-吡啶-6-羧酸甲酯制备该化合物(100%)。(ES⁺)_{m/z}436(M+H)⁺。

[0649] 步骤3：(7S)-14-环己基-7-羟基-4-甲氧基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-11-羧酸甲酯

[0650] 与实施例8,步骤9类似地制备该化合物(以粗产物计为100%形式,没有进行提纯)。(ES⁺)_{m/z}436(M+H)⁺。

[0651] 步骤4：(7R)-7-叠氨基-14-环己基-4-甲氧基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-11-羧酸甲酯

[0652] 与实施例8,步骤10类似地制备该化合物(quant); (ES⁺)_{m/z}461(M+H)⁺。

[0653] 步骤5：(7R)-7-氨基-14-环己基-4-甲氧基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-11-羧酸甲酯

[0654] 与实施例8,步骤11类似地处理来自前一步骤的反应混合物(41%,在酸性pH下

用 EtOAc 萃取,从有机层中沉淀纯物质)。(ES^+) m/z 435 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0655] 步骤 6:(7R)-7-[{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基}(甲基)氨基]-14-环己基-4-甲氧基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0656] 与实施例 8,步骤 12 和 13 类似地,使用(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯代替甲基(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯制备该化合物(75%;通过 FC 提纯,PE:EtOAc 2:1 至 1:1+0.2% NEt₃);(ES^+) m/z 592 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0657] 步骤 7:(7R)-7-[{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基}(甲基)氨基]-14-环己基-4-甲氧基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸

[0658] 与实施例 8,步骤 14 类似地制备该化合物(74%);(ES^+) m/z 578 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0659] 步骤 8:{2-[(7R)-14-环己基-11-[(2,2-二甲氧基乙基)(甲基)氨基]磺酰基}氨基)羰基]-4-甲氧基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-7-基}(甲基)氨基]乙基}氨基甲酸叔丁酯

[0660] 与实施例 8,步骤 15 类似地制备该化合物(以粗产物计为 100%形式);(ES^+) m/z 758 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0661] 步骤 9:(7R)-7-[(2-氨基乙基)(甲基)氨基]-14-环己基-4-甲氧基-N-{[甲基(2-氧代乙基)氨基]磺酰基}-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-甲酰胺

[0662] 将 TFA(22 当量)添加到前述粗材料在无水 DCM 中的 0.15M 溶液中,该混合物在室温下搅拌 1.5 小时。蒸发获得残留物,其原样使用;(ES^+) m/z 612 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0663] 步骤 10:(7R)-14-环己基-4-甲氧基-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0664] 与实施例 8,步骤 17 类似地制备该化合物(16%)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6 , 300K) δ 1.08-1.20(m, 1H), 1.27-1.40(m, 2H), 1.40-1.49(m, 1H), 1.65-1.74(m, 2H), 1.78-1.99(m, 4H), 2.41(s, 3H), 2.69(br s, 1H), 2.98(s, 3H), 3.25-3.45(m, 8H), 3.91(s, 3H), 3.96-4.15(m, 3H), 4.51(d, J 11.2, 1H), 4.64(d, J 14.4, 1H), 6.94(br d, J 6.0, 1H), 7.27-7.32(m, 2H), 7.44(d, J 8.0, 1H), 7.91(d, J 8.0, 1H), 8.01(s, 1H);(ES^+) m/z 596 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0665] 实施例 28:(7R)-14-环己基-21-乙基-4-甲氧基-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物(A28)

[0666] 与实施例 3 类似地由实施例 27,步骤 10 中获得的化合物制备(35%)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6 , 300K) δ 1.08-1.20(m, 1H), 1.20-1.26(m, 3H), 1.28-1.39(m, 2H), 1.39-1.47(m, 1H), 1.64-1.75(m, 2H), 1.70-2.00(m, 4H), 2.58(s, 3H), 2.62-2.72(m, 1H), 3.22(s, 3H), 3.15-3.61(m, 9H), 3.70-3.78(m, 1H), 3.92(s, 3H), 3.90-4.02(m, 1H), 4.02-4.12(m, 2H), 4.44-4.48(m, 1H), 4.69(d, J 15.6, 1H), 6.95(br d, J 6.8, 1H), 7.27-7.34(m, 2H), 7.49(d, J 8.5, 1H), 7.93(d, J 8.5, 1H), 8.06(s, 1H);(ES^+) m/z 624 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0667] 实施例 29:(7R)-14-环己基-4-甲氧基-18,24-二甲基-21-[(1-甲基-1H-吡

唑-4-基)甲基]-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物 (A29)

[0668] 与实施例 3 类似地由实施例 27, 步骤 10 中获得的化合物并用 1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛代替乙醛制备 (35%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 300K) δ 1.06-1.20(m, 1H), 1.27-1.38(m, 2H), 1.38-1.46(m, 1H), 1.64-1.74(m, 2H), 1.80-1.98(m, 4H), 2.54(s, 3H), 2.64-2.73(m, 1H), 3.03(s, 3H), 3.21-3.48(m, 6H), 3.63-3.78(m, 2H), 3.85(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.92-4.07(m, 3H), 4.21(br d, J 14.4, 1H), 4.33(br d, J 14.4, 1H), 4.39-4.43(m, 1H), 4.68(d, J 14.8, 1H), 6.95(d, J 6.8, 1H), 7.26-7.34(m, 2H), 7.48(d, J 8.2, 1H), 7.61(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.92(d, J 8.2, 1H), 8.04(s, 1H); (ES⁺)m/z690 (M+H)⁺。

[0669] 实施例 30: 2-[(7R)-14-环己基-18,21-二甲基-17,17-二环氧-15-氧代-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-24-基]-N-甲基乙酰胺 (A30)

[0670] 步骤 1: (7R)-7-(苄基氨基)-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0671] 与实施例 12, 步骤 1 类似地由 (7R)-7-氨基-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯制备标题化合物。(ES⁺)m/z495 (M+H)⁺。

[0672] 步骤 2: (7R)-7-(苄基{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基}氨基)-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0673] 与实施例 12, 步骤 2 类似地由 (7R)-7-(苄基氨基)-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯制备标题化合物 (72%)。(ES⁺)m/z638 (M+H)⁺。

[0674] 步骤 3: (7R)-7-(苄基{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基}氨基)-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸

[0675] 与实施例 12, 步骤 3 类似地由 (7R)-7-(苄基{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基}氨基)-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯制备标题化合物。(ES⁺)m/z624 (M+H)⁺。

[0676] 步骤 4: [2-(苄基{(7R)-14-环己基-11-[(2,2-二甲氧基乙基)(甲基)氨基]磺酰基}氨基)羰基]-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-7-基}氨基)乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0677] 与实施例 12, 步骤 4 类似地由 (7R)-7-(苄基{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基}氨基)-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸制备标题化合物。(ES⁺)m/z 804 (M+H)⁺。

[0678] 步骤 5: (7R)-7-[(2-氨基乙基)(苄基)氨基]-14-环己基-N-{[甲基(2-氧代乙基)氨基]磺酰基}-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-甲酰胺

[0679] 与实施例 12, 步骤 5 类似地由 [2-(苄基{(7R)-14-环己基-11-[(2,2-二甲氧基乙基)(甲基)氨基]磺酰基}氨基)羰基]-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-7-基}氨基)乙基]氨基甲酸叔丁酯制备标题化合物。(ES⁺)m/z 658 (M+H)⁺。

[0680] 步骤 6: (7R)-24-苄基-14-环己基-18-甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮

17,17- 二氧化物

[0681] 与实施例 12, 步骤 6 类似地由 (7R)-7-[(2-氨基乙基)(苄基)氨基]-14-环己基-N-{[甲基(2-氧代乙基)氨基]磺酰基}-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-甲酰胺制备标题化合物。(ES⁺)m/z 642(M+H)⁺。

[0682] 步骤 7:(7R)-24-苄基-14-环己基-18,21-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17- 二氧化物

[0683] 与实施例 12, 步骤 7 类似地由 (7R)-24-苄基-14-环己基-18-甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17- 二氧化物并用甲醛代替乙醛制备标题化合物(40%)。(ES⁺)m/z 656(M+H)⁺。

[0684] 步骤 8:(7R)-14-环己基-18,21-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17- 二氧化物

[0685] 与实施例 12, 步骤 8 类似地由 (7R)-24-苄基-14-环己基-18,21-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17- 二氧化物制备标题化合物(quant)。(ES⁺)m/z 566(M+H)⁺。

[0686] 步骤 9:[(7R)-14-环己基-18,21-二甲基-17,17-二环氧-15-氧代-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-24-基]乙酸

[0687] 用 HOAc 处理前述化合物的 MeOH 溶液(0.1M)直至 pH 为 5。一次性加入 NaCNBH₃(2 当量),将所得混合物在室温下搅拌 90 分钟。真空蒸发所有挥发物。残留材料用 EtOAc 溶解,所得溶液用 NaHCO₃ 饱和水溶液和盐水洗涤。经 Na₂SO₄ 干燥后,真空蒸发所有挥发物。粗材料未经进一步提纯即使用。(ES⁺)m/z 624(M+H)⁺。

[0688] 步骤 10:2-[(7R)-14-环己基-18,21-二甲基-17,17-二环氧-15-氧代-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-24-基]-N-甲基乙酰胺

[0689] 将前述化合物溶解在 DCM/DMA(2:1,0.1M)中,并向所得溶液中加入 DMAP(5 当量)和 EDC(1.5 当量)。将该混合物搅拌 5 分钟,随后加入 MeNH₂·HCl(2 当量),继续搅拌 16 小时。真空除去所有挥发物,将残留物溶解在 DMSO 中并通过质量引导的制备性 RP-HPLC 提纯。冻干后获得无色非晶材料形式的产物(16%,TFA-盐)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆+3% TFA,330K) δ 1.09-1.22(m,1H),1.29-1.42(m,2H),1.45-1.55(m,1H),1.64-1.77(m,2H),1.81-1.87(m,1H),1.88-2.00(m,3H),2.67(s,3H),2.71(m,1H),2.87(s,3H),3.06(s,3H),3.07-3.14(m,2H),3.15-3.25(m,2H),3.30(s,2H),3.35-3.44(m,1H),3.46-3.55(m,2H),3.59-3.70(m,1H),3.92(br d, J10.0Hz,1H),3.93-4.03(m,2H),4.47(d, J 14.8Hz,1H),4.49-4.58(m,1H),7.30-7.41(m,3H),7.46(d, J 8.0Hz,1H),7.56(br t, J 7.4Hz,1H),7.83(br s,1H),7.90(d, J 8.4Hz,1H),8.06(s,1H);MS(ES⁺)m/z637(M+H)⁺。

[0690] 实施例 31:(7R)-14-环己基-24-[2-(二甲基氨基)乙基]-18,21,21-三甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚戊基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并

噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物 (A31)

[0691] 步骤 1: 3,3-二甲基戊-4-烯醛

[0692] 通过如 Tetrahedron Lett 2004, 45(14), 2939-2942 中所述的 3,3-二甲基戊-4-烯-1-醇的斯文氧化制备该化合物 (95%)。

[0693] 步骤 2: (7R)-7-[(叔丁氧基羰基)(3,3-二甲基戊-4-烯-1-基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0694] 与实施例 20, 步骤 1 类似地, 用 3,3-二甲基戊-4-烯醛代替 [2-(苄氧基)乙氧基]乙醛制备该化合物, 并通过 FC(PE/EtOAc 9:1 至 5:1) 提纯。收率 100%。(ES⁺)m/z 601 (M+H)⁺。

[0695] 步骤 3: (7R)-7-[(叔丁氧基羰基)(5-羟基-3,3-二甲基戊基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0696] 在 0℃ 将 BH₃·DMS (3.4 当量) 添加到前述化合物在无水 THF 中的 1M 溶液中, 该混合物在室温下搅拌 2 小时。冷却至 0℃ 后, 小心地加入 H₂O, 接着加入四水合过硼酸钠 (10 当量), 并将该混合物在室温下搅拌 3 小时。用 H₂O 稀释后, 反应用 EtOAc 萃取, 用盐水洗涤, 干燥并浓缩。粗材料通过 FC(PE/EtOAc 2:1) 提纯以获得标题化合物 (72%)。(ES⁺)m/z 619 (M+H)⁺。

[0697] 步骤 4: (7R)-7-[(叔丁氧基羰基)[3,3-二甲基-5-(甲基氨基)戊基]氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0698] 将 DMAP (0.1 当量) 和 MsCl (1.5 当量) 添加到前述化合物与 NEt₃ (3 当量) 在无水 MeCN 中的 0.05M 溶液中, 并将该混合物在室温下搅拌 3 小时。该溶液在 85℃ 用另外的 NEt₃ (3 当量) 和 2MMeNH₂/THF (22 当量) 处理过夜, 蒸发获得残留物, 将其溶解在 EtOAc 中并用 NaHCO₃ 饱和水溶液和盐水洗涤, 干燥并浓缩 (97%)。(ES⁺)m/z 632 (M+H)⁺。

[0699] 步骤 5: (7R)-7-[(叔丁氧基羰基){5-[(叔丁氧基羰基)氨基]磺酰基}(甲基氨基)-3,3-二甲基戊基}氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0700] 与实施例 20, 步骤 3 类似地制备 (以粗产物计为 94%)。(ES⁺)m/z 833 (M+Na)⁺。

[0701] 步骤 6: (7R)-7-[(5-[(氨基磺酰基)(甲基氨基)-3,3-二甲基戊基]氨基)-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸

[0702] 将 1M KOH 水溶液添加到前述粗产物在无水二氧杂环己烷的 0.2M 溶液中, 将该混合物在 75℃ 搅拌过夜。加入 1N HCl 后, 反应混合物用 EtOAc 萃取并用盐水洗涤, 干燥并浓缩。将该残留物溶解在无水 DCM 中 (0.2M) 并在室温下用 TFA (20 当量) 处理 2 小时, 随后在真空中除去所有挥发物以获得原样使用的残留物 (95%)。(ES⁺)m/z 597 (M+H)⁺。

[0703] 步骤 7: (7R)-7-[(5-[(氨基磺酰基)(甲基氨基)-3,3-二甲基戊基][2-(二甲基氨基)乙基]氨基)-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸

[0704] 将 NaCNBH₃ (2 当量) 添加到前述粗产物、Et₃N (5 当量) 和 (2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯 (1.5 当量) 在 MeOH 中 (0.08M) 的搅拌的混合物中; 加入 AcOH (11 当量), 该混合物在室温下搅拌 3 小时。蒸发 MeOH, 加入 H₂O 并用 EtOAc 萃取, 有机相用少量盐水洗涤一次, 干燥并浓缩, 将该粗产物导入在无水 DCM 中 (0.2M) 并在室温下用 TFA (20 当量) 处理 2

小时。蒸发至干以获得残留物,将其溶解在 MeOH 中 (0.1M);加入 NEt₃ (6 当量)、37% HCHO 水溶液 (7 当量) 和 NaCNBH₃ (4 当量),随后加入 AcOH (10 当量),将该混合物在室温下搅拌 3 小时。真空蒸发所有挥发物,加入 H₂O 和 EtOAc。分离各相,有机相用少量盐水洗涤一次,干燥并浓缩。粗材料原样使用 (74%);(ES⁺)m/z 668 (M+H)⁺。

[0705] 步骤 8:(7R)-14-环己基-24-[2-(二甲基氨基)乙基]-18,21,21-三甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚戊基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0706] 将 EDC (2 当量) 添加到前述粗产物和 DMAP (4 当量) 在无水 DMF 中的搅拌的混合物 (0.04M) 中,将该混合物在 65 °C 搅拌 90 分钟。部分蒸发 DMF,将该残留物导入在 DMSO 中并通过自动化 RP-HPLC 提纯以获得标题化合物 (7%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 300K) δ 0.88 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.10-1.20 (m, 1H), 1.21-1.39 (m, 4H), 1.42-1.63 (m, 2H), 1.64-1.76 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.14-2.25 (m, 1H), 2.50-2.87 (m, 5H, 部分在 DMSO 信号下), 2.83 (s, 6H), 3.01 (s, 3H), 3.05-3.13 (m, 1H), 3.13-3.25 (m, 2H), 3.26-3.38 (m, 1H), 3.47-3.59 (m, 1H), 3.86-3.97 (m, 1H), 3.97-4.08 (m, 1H), 4.21-4.30 (m, 1H), 4.60 (d, J 14.7, 1H), 7.28-7.38 (m, 3H), 7.47 (d, J 8.3, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.90 (d, J 8.3, 1H), 8.08 (s, 1H), 11.66 (br s, 1H); (ES⁺)m/z 650 (M+H)⁺。

[0707] 实施例 32:(7R)-14-环己基-18,21,24-三甲基-4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物 (A32)

[0708] 步骤 1:2-(苄氧基)-6-溴酚

[0709] 将叔丁基胺 (2 当量) 溶解在甲苯中 (1M),并将该溶液冷却至 -30 °C。保持该温度的同时逐滴加入 Br₂ (1 当量)。该混合物保持搅拌 30 分钟,随后冷却至 -78 °C。逐滴加入 2-苄氧基酚 (1 当量) 的 DCM 溶液 (6M)。经过 3 小时使该混合物达到室温。该混合物用 Et₂O 稀释并加入 H₂O。该混合物用 1N HCl、Na₂S₂O₃ 饱和水溶液和盐水洗涤。在 Na₂SO₄ 上干燥后,真空蒸发所有挥发物。残留物通过 FC (PE : EtOAc, 9 : 1) 提纯。该无色油未经进一步表征即用于下一反应。(ES⁻)m/z 277, 279 (M-H)⁻。

[0710] 步骤 2:3-环己基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

[0711] 将 2-溴-3-环己基吡啶-6-羧酸甲酯 (如国际专利申请 W02004/087714 中所述制备) 溶解在二氧杂环己烷中 (0.4M) 并向该溶液中加入 NEt₃ (4 当量)、Pd(OAc)₂ (0.05 当量) 和 2-(二环己基)膦基联苯基 (0.19 当量)。逐滴加入频哪醇硼烷 (Pinacoloborane) (3 当量),将该混合物在 80 °C 加热 1 小时。该混合物冷却至室温,随后用 NH₄Cl 饱和水溶液猝灭。该混合物用 Et₂O 萃取。合并的有机相用盐水洗涤和经 Na₂SO₄ 干燥。真空蒸发所有挥发物。残留材料通过 FC (PE : EtOAc, 9 : 1) 提纯。产物级分蒸发后,获得浅黄色固体。将该材料溶解在 DCM 中并加入 PE 以引发结晶。获得米色结晶粉末状的产物 (44%)。(ES⁺)m/z 384 (M+H)⁺。

[0712] 步骤 3:2-[3-(苄氧基)-2-羟基苯基]-3-环己基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

[0713] 将前述化合物和 2-(苄氧基)-6-溴酚 (1.5 当量) 溶解在二氧杂环己烷中 (0.11M) 中。将该溶液脱气并加入 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.1 当量),接着加入 2M Na₂CO₃ 溶液 (6 当量)。该

混合物在 Ar 气氛下升温至 100℃。1 小时后,真空蒸发所有挥发物,并将残留材料溶解在 EtOAc 中。所得混合物用 1N HCl、NaHCO₃ 饱和水溶液和盐水洗涤。经 Na₂SO₄ 干燥后,真空蒸发所有挥发物。残留材料通过 FC(PE : EtOAc, 9 : 1) 提纯。蒸发溶剂后,获得无色泡沫 (45%)。(ES⁺)m/z 456 (M+H)⁺。

[0714] 步骤 4 : (7R)-4-(苄氧基)-7-[(叔丁氧基羰基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0715] 与实施例 1,步骤 3 类似地由 2-[3-(苄氧基)-2-羟基苯基]-3-环己基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯制备该化合物 (76%)。(ES⁺)m/z 611 (M+H)⁺。

[0716] 步骤 5 : (7R)-7-氨基-4-(苄氧基)-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0717] 与实施例 1,步骤 4 类似地由 (7R)-4-(苄氧基)-7-[(叔丁氧基羰基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯制备该化合物 (quant.)。(ES⁺)m/z 511 (M+H)⁺。

[0718] 步骤 6 : (7R)-4-(苄氧基)-14-环己基-7-(甲基氨基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0719] 与实施例 1,步骤 5 类似地由 (7R)-7-氨基-4-(苄氧基)-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯制备该化合物 (60%)。(ES⁺)m/z 525 (M+H)⁺。

[0720] 步骤 7 : (7R)-4-(苄氧基)-7-[{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基}(甲基)氨基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0721] 向前述化合物的 MeOH 溶液中加入 HOAc (2 当量),接着加入 N-Boc-氨基乙醛 (1.2 当量)。使该混合物保持搅拌 15 分钟,随后加入 NaBH(OAc)₃ (1.5 当量),所得溶液在室温下保持搅拌过夜。观察到沉淀物。该混合物用 DCM 稀释,且所得溶液用 NaHCO₃ 饱和水溶液和盐水萃取。经 Na₂SO₄ 干燥后,真空蒸发所有挥发物。残留材料通过 FC(PE : EtOAc, 8 : 2) 提纯。溶剂蒸发后,获得浅黄色非晶固体状的产物 (78%)。(ES⁺)m/z 668 (M+H)⁺。

[0722] 步骤 8 : (7R)-7-[{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基}(甲基)氨基]-14-环己基-4-羟基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0723] 向前述化合物在 EtOAc/HOAc 中的溶液中加入 Pd/C (10%)。脱气后,施加 H₂ 气氛,并使混合物在室温下保持搅拌一夜。用 Ar 吹扫该混合物并过滤。滤饼用 EtOAc 洗涤,合并的滤液真空蒸发。残留材料未经进一步表征即用于下一反应 (quant)。

[0724] 步骤 9 : (7R)-7-[{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基}(甲基)氨基]-14-环己基-4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0725] 将前述化合物溶解在 DMF 中 (0.05M) 并加入 NaH (2.2 当量)。室温下搅拌 5 分钟后,加入 3-(2-氯乙基)吡咯烷盐酸盐 (1.1 当量),将该混合物温热至 50℃ 过夜。通过添加 NH₄Cl 饱和水溶液,猝灭该反应。产物用 DCM 萃取。合并的有机相用盐水洗涤。经 Na₂SO₄ 干燥后,真空蒸发所有挥发物。残留材料通过 FC(PE : EtOAc, 6 : 4+1% MeOH+1% NEt₃) 提纯。溶剂蒸发后,获得无色非晶固体状的产物 (50%)。(ES⁺)m/z 675 (M+H)⁺。

[0726] 步骤 10 : (7R)-7-[{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基}(甲基)氨基]-14-环己

基-4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸

[0727] 与实施例 1, 步骤 7 类似地由 (7R)-7-[[2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基](甲基)氨基]-14-环己基-4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯制备该化合物 (quant.)。 (ES⁺)m/z661 (M+H)⁺。

[0728] 步骤 11: {2-[(7R)-14-环己基-11-[(2,2-二甲氧基乙基)(甲基)氨基]磺酰基]氨基)羰基]-4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-7-基}(甲基)氨基]乙基}氨基甲酸叔丁酯

[0729] 与实施例 1, 步骤 8 类似地由 (7R)-7-[[2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基](甲基)氨基]-14-环己基-4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸制备该化合物 (79%)。 (ES⁺)m/z841 (M+H)⁺。

[0730] 步骤 12: (7R)-7-[(2-氨基乙基)(甲基)氨基]-14-环己基-N-{[甲基(2-氧代乙基)氨基]磺酰基}-4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-甲酰胺

[0731] 与实施例 1, 步骤 9 类似地由 {2-[(7R)-14-环己基-11-[(2,2-二甲氧基乙基)(甲基)氨基]磺酰基]氨基)羰基]-4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-7-基}(甲基)氨基]乙基}氨基甲酸叔丁酯制备该化合物 (quant.)。 该材料未经表征即用于下一反应。

[0732] 步骤 13: (7R)-14-环己基-18,21,24-三甲基-4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0733] 与实施例 22, 步骤 11 类似地由 (7R)-7-[(2-氨基乙基)(甲基)氨基]-14-环己基-N-{[甲基(2-氧代乙基)氨基]磺酰基}-4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-甲酰胺和使用甲醛在 H₂O 中的 37% 溶液代替乙醛, 制备该化合物 (11%)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, J 8.4), 7.48-7.46 (d, 1H, J 8.4), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 2H), 4.60 (d, 1H, J 15.6), 4.44-4.33 (m, 3H), 4.00-3.90 (m, 3H), 3.71-3.69 (m, 4H), 3.41-3.31 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.86-2.83 (m, 3H), 2.67-2.65 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.07-1.89 (m, 10H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.43-1.31 (m, 4H), 1.14-1.10 (m, 2H); (ES⁺)m/z693 (M+H)⁺。

[0734] 实施例 33: (7R)-14-环己基-4-甲氧基-18,22-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚乙基亚氨基桥亚丙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物 (A33)

[0735] 步骤 1: 4-叠氮基丁酸甲酯

[0736] 在搅拌下向甲基-4-溴丁酸酯的 DMSO 溶液中 (0.6M) 加入 NaN₃ (1.5 当量)。 该悬浮液在搅拌下加热 (45-50°C, 油浴) 5 小时。 冷却后, 加入 H₂O, 该混合物用 Et₂O 萃取。 有机萃取物用盐水洗涤并经 Na₂SO₄ 干燥。 真空除去溶剂且该粗制油未经进一步提纯即使用 (99%)。

[0737] 步骤 2: 4-叠氮基丁酸

[0738] 将 4-叠氮基丁酸甲酯悬浮在 1N NaOH (1.2 当量) 中并加入最少量的 MeOH 以使反

应混合物均匀。在室温下 1 小时后,真空除去 MeOH。该水溶液用 Et₂O 萃取并用浓 HCl 酸化至 pH = 0。该酸随后用醚萃取,且有机相经 Na₂SO₄ 干燥。所得粗制油未经进一步提纯即使用 (quant.)。

[0739] 步骤 3 : (4S)-3-(4-叠氮基丁酰基)-4-苄基-1,3-噁唑烷-2-酮

[0740] 将 NEt₃ 添加到冷却至 -78℃ 的 4-叠氮基丁酸在 THF 中的搅拌的混合物 (0.3M) 中并在此温度下继续搅拌 10 分钟。逐滴加入新戊酰氯 (1.3 当量)。将所得混合物升温至 0℃ 并搅拌 1 小时,此后再冷却至 -78℃。在分开的烧瓶中,将 (4S)-4-苄基-1,3-噁唑烷-2-酮溶解在 THF 中 (0.8M) 并冷却至 -78℃,随后经 10 分钟逐滴添加 N-BuLi (1.6M, 1.35 当量)。该混合物在 -78℃ 搅拌 1 小时,然后使用注射器转移到混合酐的 -78℃ 溶液中。该反应在 -78℃ 搅拌 1 小时,随后在室温下再搅拌 1 小时。通过添加 NH₄Cl 饱和水溶液,猝灭该反应,随后在 H₂O 和 EtOAc 之间分配。分离各层,水相用 EtOAc 再萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥,过滤并真空浓缩。残留物通过用 10 至 30% EtOAc/PE 洗脱的 FC 提纯以产生无色油状产物 (74%)。(ES⁺)_{m/z}289 (M+H)⁺。

[0741] 步骤 4 : (4S)-3-[(2R)-4-叠氮基-2-(羟基甲基)丁酰基]-4-苄基-1,3-噁唑烷-2-酮

[0742] 将前述化合物溶解在 DCM 中 (0.1M) 并冷却至 -10℃。向该混合物中逐滴加入 TiCl₄ (1.1 当量),以使内部温度不升高至 0℃。将该混合物搅拌再搅拌 30 分钟,随后逐滴加入 Hunig's 碱 (1.15 当量),以使内部温度不升高至 0℃。该深红色溶液在 -10℃ 再搅拌 45 分钟。向反应混合物中一次性加入 s-三氧杂环己烷 (1.2 当量),接着逐滴添加 TiCl₄ (1.1 当量)。反应混合物在 -10℃ 搅拌 2 小时,随后通过逐滴添加 NaHCO₃ 饱和水溶液来猝灭。该混合物搅拌 30 分钟,倒入 H₂O 中,用 DCM 萃取。合并的有机萃取物用 NH₄Cl 饱和水溶液洗涤一次,经 Na₂SO₄ 干燥,过滤并真空浓缩。残留物通过用 30 至 70% EtOAc/PE 洗脱的 FC 提纯,获得无色油状的产物 (61%)。(ES⁺)_{m/z}319 (M+H)⁺; [α]_D²⁰: +42.9° (c = 1, CHCl₃)。

[0743] 步骤 5 : (4S)-3-[(2R)-4-叠氮基-2-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基)丁酰基]-4-苄基-1,3-噁唑烷-2-酮

[0744] 将前述化合物溶解在 DCM 中 (0.17M),用 DMAP (0.1 当量) 和 NEt₃ (1.8 当量) 处理。将该溶液冷却至 0℃,一次性加入叔丁基二甲基氯硅烷 (1.5 当量)。该混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟,升温至室温并再搅拌 18 小时。将反应混合物倒入 NaHCO₃ 饱和水溶液中,用 DCM 萃取。合并的有机萃取物用 Na₂SO₄ 干燥,过滤并真空浓缩。残留物通过用 10 至 20% EtOAc/PE 洗脱的 FC 提纯,获得无色油状产物 (90%)。(ES⁺)_{m/z}433 (M+H)⁺; [α]_D²⁰: +30.2° (c = 1, CHCl₃)。

[0745] 步骤 6 : (2S)-4-叠氮基-2-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基)丁-1-醇

[0746] 将前述化合物溶解在 Et₂O 中 (0.17M),用 MeOH (1.1 当量) 处理并冷却至 0℃。一次性加入 LiBH₄ (1.1 当量),该混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟。将该混合物升温至室温并搅拌 1 小时。该混合物随后冷却至 0℃,经 30 分钟小心地加入 NaHCO₃ 饱和水溶液。该双相混合物在 0℃ 剧烈搅拌 1 小时,然后倒入 H₂O 中。水层用 EtOAc 萃取,合并的有机萃取物经 Na₂SO₄ 干燥,过滤并真空浓缩。残留物通过用 10 至 20% EtOAc/PE 洗脱的 FC 提纯,获得无色油状产物 (60%)。(ES⁺)_{m/z}260 (M+H)⁺; [α]_D²⁰: -1.5° (c = 1, CHCl₃)。

[0747] 步骤 7 : (2R)-4-叠氨基-2-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基)丁基甲磺酸酯

[0748] 将前述化合物溶解在 DCM 中 (0.13M), 加入 N, N-二异丙基乙基胺 (2 当量), 将该混合物冷却至 0℃。逐滴加入 MsCl (1.1 当量), 该混合物在 0℃ 搅拌 15 分钟, 然后升温至室温, 并再搅拌 15 分钟。然后将反应混合物倒入 1N HCl 中并用 DCM 萃取。合并的有机萃取物用 NaHCO₃ 饱和水溶液和盐水洗涤一次, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。残留物未经进一步提纯即使用 (95%)。

[0749] 步骤 8 : 2-(2-[(2S)-4-叠氨基-2-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基)丁基]氧基)-3-甲氧基苯基)-3-环己基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

[0750] 在 60℃ 用 Cs₂CO₃ (1.0 当量) 处理 3-环己基-2-(2-羟基-3-甲氧基苯基)-1H-吡啶-6-羧酸甲酯 (实施例 27, 步骤 1) 的 DMA 溶液 (0.1M) 并搅拌 30 分钟。一次性加入 (2R)-4-叠氨基-2-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基)丁基甲磺酸酯, 该混合物在 60℃ 搅拌 18 小时。冷却该溶液后, 用 EtOAc 稀释并用 H₂O (x3) 和盐水洗涤。有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并蒸发至干。残留物通过用 10 至 30% EtOAc/PE 洗脱的 FC 提纯, 获得无色固体状产物 (69%)。 (ES⁺)m/z 621 (M+H)⁺; [α]_D²⁰: +1.2° (c = 1, CHCl₃)。

[0751] 步骤 9 : 2-(2-[(2R)-4-叠氨基-2-(羟基甲基)丁基]氧基)-3-甲氧基苯基)-3-环己基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

[0752] 在室温下用 TBAF (1.1 当量, 1.0M, 在 THF 中) 处理前述化合物的 THF 溶液 (0.1M) 并搅拌 1 小时。将反应混合物倒入 1N HCl 中, 用 DCM 萃取。合并的有机萃取物用 NaHCO₃ 饱和水溶液和盐水洗涤一次, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。残留物未经进一步提纯即使用 (quant.)。 (ES⁺)m/z 507 (M+H)⁺;

[0753] 步骤 10 : 2-{2-[(2S)-4-叠氨基-2-[(甲基磺酰基)氧基]甲基)丁基]氧基}-3-甲氧基苯基}-3-环己基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

[0754] 与步骤 7 类似地由 2-(2-[(2R)-4-叠氨基-2-(羟基甲基)丁基]氧基)-3-甲氧基苯基)-3-环己基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯制备标题化合物。残留物未经进一步提纯即使用 (99%)。 (ES⁺)m/z 585 (M+H)⁺。

[0755] 步骤 11 : (7R)-7-(2-叠氨基乙基)-14-环己基-4-甲氧基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0756] 将前述化合物的 DMA 溶液 (0.5M) 经 30 分钟逐滴添加到在 60℃ 加热的 Cs₂CO₃ 在 DMA 中的悬浮液 (最终浓度 0.050M) 中。添加完成 30 分钟后, 将该混合物冷却至室温, 用 EtOAc 稀释并用 H₂O (x2) 和盐水 (x2) 洗涤。合并的有机萃取物用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。残留物通过用 20 至 35% EtOAc/PE 洗脱的 FC 提纯, 获得无色固体状产物 (67%)。 (ES⁺)m/z 489 (M+H)⁺; [α]_D²⁰: +34.6° (c = 1, CHCl₃)。

[0757] 步骤 12 : (7R)-7-(2-氨基乙基)-14-环己基-4-甲氧基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0758] 将前述化合物溶解在 EtOAc/MeOH (1 : 1, 0.15M) 中。加入 Pd/C (10% w/w, 0.1 当量), 该混合物在室温下在 H₂ 气氛下搅拌过夜, 随后在短 Celite® 垫上过滤, 用 MeOH 洗涤。残留物未经进一步提纯即使用 (94%)。 (ES⁺)m/z 463 (M+H)⁺。

[0759] 步骤 13 : (7R)-14-环己基-4-甲氧基-7-[2-(甲基氨基)乙基]-7,8-二氢-6H-吡

咪唑并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0760] 与实施例 1, 步骤 5 类似地由 (7R)-7-(2-氨基乙基)-14-环己基-4-甲氧基-7,8-二氢-6H-咪唑并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯制备标题化合物。粗产物未经进一步提纯即使用 (99%)。(ES⁺)_{m/z}477(M+H)⁺。

[0761] 步骤 14:(7R)-7-{2-[N-(叔丁氧基羰基)-N-甲基-β-丙氨酰基](甲基)氨基]乙基}-14-环己基-4-甲氧基-7,8-二氢-6H-咪唑并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0762] 与实施例 13, 步骤 6 类似地由 (7R)-14-环己基-4-甲氧基-7-[2-(甲基氨基)乙基]-7,8-二氢-6H-咪唑并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯和 N-(叔丁氧基羰基)-N-甲基-β-丙氨酸制备标题化合物。粗产物通过用 50 至 75% EtOAc/PE 洗脱的 FC 提纯, 获得无色固体状产物 (63%)。(ES⁺)_{m/z}662(M+H)⁺。

[0763] 步骤 15:(7R)-14-环己基-4-甲氧基-7-(2-{甲基[3-(甲基氨基)丙基]氨基}乙基)-7,8-二氢-6H-咪唑并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0764] 与实施例 13, 步骤 9 类似地由 (7R)-7-{2-[N-(叔丁氧基羰基)-N-甲基-β-丙氨酰基](甲基)氨基]乙基}-14-环己基-4-甲氧基-7,8-二氢-6H-咪唑并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯制备标题化合物。粗产物未经进一步提纯即使用 (quant.)。(ES⁺)_{m/z}549(M+H)⁺。

[0765] 步骤 16:(7R)-7-{2-[3-[[[(叔丁氧基羰基)氨基]磺酰基](甲基)氨基]丙基](甲基)氨基]乙基}-14-环己基-4-甲氧基-7,8-二氢-6H-咪唑并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0766] 与实施例 18, 步骤 4 类似地由 (7R)-14-环己基-4-甲氧基-7-(2-{甲基[3-(甲基氨基)丙基]氨基}乙基)-7,8-二氢-6H-咪唑并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯制备标题化合物。粗产物未经进一步提纯即使用 (96%)。(ES⁺)_{m/z}728(M+H)⁺。

[0767] 步骤 17:(7R)-7-{2-[3-[[[(叔丁氧基羰基)氨基]磺酰基](甲基)氨基]丙基](甲基)氨基]乙基}-14-环己基-4-甲氧基-7,8-二氢-6H-咪唑并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸

[0768] 与实施例 18, 步骤 5 类似地由 (7R)-7-{2-[3-[[[(叔丁氧基羰基)氨基]磺酰基](甲基)氨基]丙基](甲基)氨基]乙基}-14-环己基-4-甲氧基-7,8-二氢-6H-咪唑并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯制备标题化合物。粗产物未经进一步提纯即使用 (86%)。(ES⁺)_{m/z}714(M+H)⁺。

[0769] 步骤 18:(7R)-7-{2-[3-[(氨基磺酰基)(甲基)氨基]丙基](甲基)氨基]乙基}-14-环己基-4-甲氧基-7,8-二氢-6H-咪唑并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸

[0770] 与实施例 18, 步骤 6 类似地由 (7R)-7-{2-[3-[[[(叔丁氧基羰基)氨基]磺酰基](甲基)氨基]丙基](甲基)氨基]乙基}-14-环己基-4-甲氧基-7,8-二氢-6H-咪唑并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸制备标题化合物。粗产物未经进一步提纯即使用 (quant.)。(ES⁺)_{m/z}614(M+H)⁺。

[0771] 步骤 18:(7R)-14-环己基-4-甲氧基-18,22-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚乙基亚氨基桥亚丙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)咪唑并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0772] 与实施例 18, 步骤 7 类似地由 (7R)-7-{2-[3-[(氨基磺酰基)(甲基)氨基]丙基}(甲基)氨基]乙基}-14-环己基-4-甲氧基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸制备标题化合物。所有挥发物蒸发后获得的残留物通过自动化 RP-HPLC 提纯获得双 TFA 盐形式和两种异构体的混合物形式的标题化合物 (20%)。

[0773] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 +3% TFA, 300K, 主异构体的数据) δ 1.05-1.21 (m, 1H), 1.25-1.38 (m, 2H), 1.39-1.47 (m, 1H), 1.56-1.77 (m, 4H), 1.79-1.86 (m, 1H), 1.87-2.00 (m, 3H), 2.01-2.13 (m, 1H), 2.20-2.33 (m, 1H), 2.60-2.72 (m, 1H), 2.74-2.80 (m, 1H), 2.81 (br s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.05-3.14 (m, 2H), 3.19-3.37 (m, 2H), 3.53-3.65 (m, 2H), 3.68-3.82 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.35 (d, J 14.8Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 6.93 (d, J 7.6Hz, 1H), 7.19-7.31 (m, 2H), 7.48 (d, J 8.6Hz, 1H), 7.90 (d, J 8.6Hz, 1H), 8.05 (br s, 1H); MS (ES $^+$) m/z 596 (M+H) $^+$ 。

[0774] 实施例 34 : 30-环己基-18-氧杂-2-硫杂-1,3,10,24-四氮杂六环 [22.2.2.1 5,9,11 .1 10,20 .0 12,17] 三十一-5(31),6,8,11(30),12,14,16-七烯-4-酮 2,2-二氧化物 (A34)

[0775] 步骤 1 : 14-环己基-7-甲酰基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0776] 将 14-环己基-7-(羟基甲基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯 (如实施例 13, 步骤 1-2 中所述制备) 的 DCM 溶液 (0.03M) 在室温下添加到 DMP (0.04M; 1.25 当量) 的 DCM 溶液中。反应随后在室温下保持搅拌 1 小时。该混合物用 EtOAc 稀释并用 NaHCO₃ 饱和水溶液与硫代硫酸钠 (水溶液) 的 1 : 1 混合物洗涤 (3x), 随后用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩以获得有色玻璃状产物 (98%)。该材料未经进一步提纯即使用。(ES $^+$) m/z 418 (M+H) $^+$; 436 (M+H₂O+H) $^+$ 。

[0777] 步骤 2 : 7-[7-叔丁氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0778] 将 (叔丁氧基羰基亚甲基) 三苯基膦烷 (1.12 当量) 直接添加到 14-环己基-7-甲酰基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯的 THF 溶液 (0.02M) 中, 该混合物在室温下搅拌过夜。真空除去挥发物。残留物在 EtOAc 和 1N HCl (水溶液) 之间分配。有机物用 1N HCl (水溶液)、NaHCO₃ 饱和水溶液、盐水洗涤, 随后干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。残留物通过快速色谱法 (10% EtOAc/PE) 提纯, 从而以双键几何异构体混合物形式获得产物 (93%)。(ES $^+$) m/z 516 (M+H) $^+$; 538 (M+Na) $^+$ 。

[0779] 步骤 3 : 7-(3-叔丁氧基-3-氧代丙基)-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0780] 将六水合氯化钴 (cat.; 0.12 当量) 添加到 7-[3-叔丁氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯的 MeOH 溶液 (0.02M) 中。一旦氯化钴溶解, 就引入 NaBH₄ (5.4 当量)。注意到剧烈冒泡, 伴以溶液变深至灰色/黑色。大约 5 分钟后, 冒泡减弱, 反应中的深色开始消散, 反应在 10 分钟内变回黄色。将反应混合物在 EtOAc 和 1N HCl (水溶液) 之间分配。有机物用 NaHCO₃ 饱和水溶液、水和盐水洗涤, 随后干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。产物未经进一步提纯即使用 (97%)。(ES $^+$) m/z 518 (M+H) $^+$; 540 (M+Na) $^+$ 。

[0781] 步骤 4 : 3-[14-环己基-11-(甲氧基羰基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-7-基]丙酸

[0782] 将 TFA (> 150 当量) 和几滴水在室温下添加到 7-(3-叔丁氧基-3-氧代丙基)-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯在 DCM 中的搅拌的溶液 (0.03M) 中。反应在 60℃ (油浴温度) 下加热 1 小时。进一步引入 TFA (大约 60 当量) 并继续加热 2 小时。真空除去挥发物。将残留物导入在 EtOAc 中,并用 1N HCl (水溶液)、盐水洗涤,随后干燥 (Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。通过在 Et₂O/PE 中超声处理,除去残余 tert-BuOH,获得产物 (45%)。(ES⁺)m/z462 (M+H)⁺;484 (M+Na)⁺。

[0783] 步骤 5:7-[3-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0784] 将 HATU (1.1 当量) 在 N₂ 下在室温下添加到哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (1.1 当量)、DIPEA (2.5 当量) 和 3-[14-环己基-11-(甲氧基羰基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-7-基]丙酸 (0.03M) 在 DMF 中的搅拌的混合物中。反应在 50℃ 温热 10 分钟。使该反应冷却至室温,随后在 EtOAc 和 1N HCl (水溶液) 之间分配。有机物用 1N HCl (水溶液)、NaHCO₃ 饱和水溶液、水和盐水洗涤,随后干燥 (Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。该材料未经进一步提纯即使用 (88%)。(ES⁺)m/z630 (M+H)⁺;652 (M+Na)⁺。

[0785] 步骤 6:14-环己基-7-(3-氧代-3-哌嗪-1-基丙基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0786] 用 TFA (170 当量) 处理在 DCM 中的 7-[3-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯 (0.04M) 并在室温下搅拌过夜。随后真空除去挥发物,残留物在 NaHCO₃ 饱和水溶液和 EtOAc 之间分配。合并的有机物用盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),过滤并真空浓缩以获得灰白色泡沫状产物 (100%),其未经进一步提纯即使用。(ES⁺)m/z530 (M+H)⁺。

[0787] 步骤 7:14-环己基-7-(3-哌嗪-1-基丙基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0788] 用 BH₃·DMS 络合物 (2M, 在 THF 中;10 当量) 逐滴处理 14-环己基-7-(3-氧代-3-哌嗪-1-基丙基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯 (0.08M) 在 THF 中的溶液。所得溶液在室温下搅拌 2.5 小时。通过小心地加入 HCl/MeOH (1.25M),猝灭反应,所得溶液回流 2 小时。随后真空除去挥发物,残留物在 NaHCO₃ 饱和水溶液和 EtOAc 之间分配。合并的有机物用盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),过滤并真空浓缩以获得黄色泡沫状产物 (100%),其未经进一步提纯即使用。(ES⁺)m/z516 (M+H)⁺。

[0789] 步骤 8:7-[3-(4-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]磺酰基)哌嗪-1-基)丙基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0790] 向 14-环己基-7-(3-哌嗪-1-基丙基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯 (0.11M) 在无水 THF 中的溶液中加入 (叔丁氧基羰基){[4-(二甲基亚氨基)吡啶-1(4H)-基]磺酰基}氮烷化物 (1 当量) (按照文献程序制备:Winum, J. -Y 等人, Org. Lett. 2001, 3, 2241-2243),该混合物在 40℃ 搅拌 2 小时。使反应冷却至室温,随后用 EtOAc 稀释。合并的有机物用 1N HCl (水溶液)、NaHCO₃ 饱和水溶液和随后盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),过滤并真空浓缩以获得黄色泡沫状产物 (58%),其未经进一步提纯即使用。(ES⁺)m/z695 (M+H)⁺。

[0791] 步骤 9:7-[3-(4-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]磺酰基)哌嗪-1-基)丙基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸

[0792] 将 2N NaOH(水溶液)(30 当量)添加到 7-[3-(4-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]磺酰基)哌嗪-1-基]丙基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯(0.06M)的 MeOH 溶液中,反应在 70℃ 搅拌 3 小时。使反应冷却至室温,随后在真空中减少 MeOH 的体积。残留物在 1N HCl(水溶液)和 EtOAc 之间分配,确保水相为酸性。水相用 EtOAc 第二次萃取,合并的有机物用盐水洗涤,随后干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。该材料未经进一步提纯即使用。(ES⁺)m/z681(M+H)⁺。

[0793] 步骤 10:7-[3-[4-(氨基磺酰基)哌嗪-1-基]丙基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸

[0794] 用 TFA(200 当量)处理在 DCM 中的 7-[3-(4-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]磺酰基)哌嗪-1-基]丙基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸(0.07M)并在室温下搅拌 1 小时。随后真空除去挥发物,残留物在 1N HCl(水溶液)和 EtOAc 之间分配。合并的有机物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。残留物用 Et₂O 中的 2M HCl 处理以获得米色固体状的产物(65%),其未经进一步提纯即使用。(ES⁺)m/z581(M+H)⁺。

[0795] 步骤 11:30-环己基-18-氧杂-2-硫杂-1,3,10,24-四氮杂六环[22.2.2.1^{5,9}.1^{8,11}.1^{10,20}.0^{12,17}]三十一-5(31),6,8,11(30),12,14,16-七烯-4-酮 2,2-二氧化物

[0796] 向 7-[3-[4-(氨基磺酰基)哌嗪-1-基]丙基]-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸(0.04M)的 DCM 溶液中加入 EDC(1.5 当量)和 DMAP(3 当量)。该混合物在 50℃ 搅拌 2 小时,随后冷却至室温,并真空蒸发所有挥发物。残留物通过 RP-HPLC(Waters Sunfire 柱;MeCN/H₂O/0.1% TFA 梯度)提纯。将含纯化合物的级分合并并冻干以获得白色粉末状产物(19%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆+TFA, 335K) δ: 1.16-1.23(m, 2H), 1.31-1.39(m, 2H), 1.47-1.50(m, 1H), 1.69-1.73(m, 2H), 1.83-2.19(m, 7H), 2.64-2.66(m, 1H), 3.29-3.36(m, 4H), 3.49-3.74(m, 7H), 3.89-3.93(m, 2H), 4.28-4.39(m, 1H), 4.40-4.44(m, 1H), 7.28-7.32(m, 2H), 7.35-7.37(m, 1H), 7.45-7.47(m, 1H), 7.52-7.56(m, 1H), 7.90-7.92(m, 2H); (ES⁺)m/z563(M+H)⁺。

[0797] 实施例 35:(-)-14-环己基-3-甲氧基-18,22-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚乙基亚氨基桥亚丙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物(A35)

[0798] 步骤 1:2-[4-甲氧基-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷

[0799] 将频哪醇化硼(Boron pinacolate)(3.5 当量)、Et₃N(4 当量)、Pd(OAc)₂(0.05 当量)和 2-(二环己基膦基)联苯(0.19 当量)添加到 1-溴-4-甲氧基-2-(甲氧基甲氧基)苯(如 JACS, 2007, 129, 6716-6717 中所述制备)的甲苯溶液(0.2M)中。将反应加热至 80℃ 1.5 小时。将混合物冷却,用 EtOAc 稀释,用 1N HCl(水溶液)、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空除去溶剂以获得产物,其未经进一步提纯即使用(quant)。(ES⁺)m/z295(M+H)⁺。

[0800] 步骤 2:3-环己基-2-[4-甲氧基-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

[0801] 制备 2-溴-3-环己基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯(如国际专利申请 W02004087714

中所述由市售吡啶-6-羧酸甲酯制备)、2-[4-甲氧基-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(2当量)和2M Na₂CO₃(水溶液)(6当量)在二氧杂环己烷(0.15M)中的混合物。随后用氮气将混合物脱气,并加入双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.2当量)。将所得混合物浸在110℃预热油浴中2小时。将混合物冷却,用EtOAc稀释,用1N HCl(水溶液)、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空除去溶剂。粗产物通过自动化FC(PE/EtOAc 9:1)提纯以获得产物(93%)。(ES⁺)m/z424(M+H)⁺。

[0802] 步骤3:3-环己基-2-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

[0803] 将3M HCl(水溶液)(4当量)添加到3-环己基-2-[4-甲氧基-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-1H-吡啶-6-羧酸甲酯在MeOH中的搅拌的混合物(0.05M)中,该混合物在80℃搅拌2小时。将该混合物冷却,溶剂真空浓缩,残留物用EtOAc稀释,用NaHCO₃饱和水溶液、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空除去溶剂以获得标题化合物(95%)。(ES⁺)m/z380(M+H)⁺。

[0804] 步骤4:14-环己基-7-(羟基甲基)-3-甲氧基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0805] 使用对实施例13(步骤1-2)所述的相同方法从3-环己基-2-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-6-羧酸甲酯开始制备标题化合物(41%)。(ES⁺)m/z450(M+H)⁺。

[0806] 步骤5:(+)-和(-)-14-环己基-7-(羟基甲基)-3-甲氧基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0807] 经由手性SFC(Chiralpak IA柱,改性剂25%(MeOH;0.2% Et₂NH),压力100巴,温度35℃)分离14-环己基-7-(羟基甲基)-3-甲氧基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯的对映体以获得第一洗脱([α]_D²⁰-24(c=1, MeOH))和第二洗脱([α]_D²⁰+26(c=1, MeOH))异构体。(ES⁺)m/z450(M+H)⁺。

[0808] 步骤6:(-)-14-环己基-3-甲氧基-18,22-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚乙基亚氨基桥亚丙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮17,17-二氧化物

[0809] 使用对实施例13(步骤3-9和11-14)所述的相同方法从(+)-14-环己基-7-(羟基甲基)-3-甲氧基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯(来自SFC的第二洗脱异构体)开始制备标题化合物。通过自动化RP-HPLC提纯,用MeCN/H₂O(用0.1% TFA缓冲)梯度洗脱。将含纯化合物的级分合并并冻干以获得白色粉末状产物(26%)。¹H NMR(600MHz, Py-d₅, 320K) δ 1.12-1.26(m, 3H), 1.35-1.41(m, 3H), 1.69-1.70(m, 2H), 1.75-1.77(m, 1H), 1.86-1.88(m, 1H), 2.05-2.27(m, 10H), 2.56-2.62(m, 2H), 2.99-3.03(m, 1H), 3.34(s, 3H), 3.56-3.68(m, 4H), 3.90(s, 3H), 4.13-4.15(m, 1H), 4.19-4.21(m, 1H), 6.93-6.97(m, 2H), 7.40(d, J 8.4, 1H), 7.92-7.93(m, 1H), 8.09(d, J 8.4, 1H), 8.21(s, 1H). (ES⁺)m/z595(M+H)⁺; [α]_D²⁰-47(c=0.1, MeOH)。

[0810] 实施例36:(+)-14-环己基-3-甲氧基-18,21-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚丙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮17,17-二氧化物(A36)

[0811] 步骤1:3-[14-环己基-3-甲氧基-11-(甲氧基羰基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-7-基]丙酸

[0812] 使用对实施例34(步骤1-4)所述的相同方法从14-环己基-7-(羟基甲基)-3-甲

氧基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-11-羧酸甲酯(如实施例 35,步骤 1-4 中所述制备)开始制备标题化合物。(ES⁺)m/z492(M+H)⁺。

[0813] 步骤 2: 7-{3-[2-{(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基}乙基}(甲基)氨基]-3-氧代丙基}-14-环己基-3-甲氧基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-11-羧酸甲酯

[0814] 使用对实施例 34(步骤 5)所述的相同方法从 3-[14-环己基-3-甲氧基-11-(甲氧基羰基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-7-基]丙酸开始,使用甲基[2-(甲基氨基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(如欧洲专利申请 1998/296811 中所述由市售 N,N'-二甲基乙二胺制备)代替哌嗪-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。该产物未经进一步提纯即使用。(ES⁺)m/z662(M+H)⁺。

[0815] 步骤 3: (+)-14-环己基-3-甲氧基-18,21-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚丙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0816] 使用对实施例 34(步骤 6-11)所述的相同方法从 7-{3-[2-{(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基}乙基}(甲基)氨基]-3-氧代丙基}-14-环己基-3-甲氧基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-11-羧酸甲酯开始制备标题化合物。产物通过 RP-HPLC(Waters Sunfire 柱, C18 OBD 10M; 19×250 毫米, MeCN/H₂O/0.1% TFA 梯度)提纯。将含纯产物的级分合并并冻干以获得外消旋混合物(8%);该外消旋混合物通过手性 SFC(Chiralpak AS-H 柱, 改性剂 40% (iPrOH; 0.4% Et₂NH), 压力 100 巴, 温度 35℃)分离以获得第一洗脱(停留时间 10.63 分钟)([α]_D²⁰+18.0(c=0.1, MeOH))和第二洗脱(停留时间 13.16 分钟)([α]_D²⁰-18.0(c=0.1, MeOH))异构体。¹H NMR(600MHz cryo, DMSO-d₆+TFA, 300K) δ 0.92-1.16(m, 1H), 1.25-1.49(m, 4H), 1.65-1.77(m, 3H), 1.78-1.98(m, 7H), 2.61-2.67(m, 1H), 2.87(s, 3H), 3.09(s, 3H), 3.16-3.28(m, 2H), 3.31-3.37(m, 1H), 3.54-3.62(m, 2H), 3.64-3.69(m, 1H), 3.78-95(m, 5H), 4.28-4.42(m, 2H), 6.87-6.91(m, 2H), 7.23-7.24(m, 1H), 7.41-7.49(m, 1H), 7.61(d, J 8.2, 1H), 8.08(s, 1H). (ES⁺)m/z595(M+H)⁺。

[0817] 实施例 37: (-)-14-环己基-3-甲氧基-18,21-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚丙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物 (A37)

[0818] 步骤 1: (-)-14-环己基-3-甲氧基-18,21-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚丙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0819] 如对实施例 36 制备标题化合物,并且是来自手性 SFC(Chiralpak AS-H 柱, 改性剂 40% (iPrOH; 0.4% Et₂NH), 压力 100 巴, 温度 35℃)的第二洗脱异构体。(停留时间 13.16 分钟; [α]_D²⁰-18.0(c=0.1, MeOH))。(ES⁺)m/z595(M+H)⁺。

[0820] 实施例 38: 14-[(1R,2S)或(1S,2R)-2-氟代环己基]-3-甲氧基-18,22-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚乙基亚氨基桥亚丙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物 (A38)

[0821] 步骤 1: 14-[(1R,2S)或(1S,2R)-2-氟代环己基]-7-(羟基甲基)-3-甲氧基-7,

8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0822] 从(-)-2-溴-3-[(1R,2S)或(1S,2R)-2-氟代环己基]-1H-吡啶-6-羧酸甲酯(异构体A-如国际专利申请W02007054741中所述制备)开始,使用对实施例35(步骤1-4)所述相同的方法,制备标题化合物。

[0823] 步骤2:14-[(1R,2S)或(1S,2R)-2-氟代环己基]-3-甲氧基-18,22-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚乙基亚氨基桥亚丙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮17,17-二氧化物

[0824] 从14-[(1R,2S)或(1S,2R)-2-氟代环己基]-7-(羟基甲基)-3-甲氧基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯开始,使用对实施例13(步骤3-9和11-14)所述相同的方法,制备标题化合物。残留物通过RP-HPLC(Sepax GP C18 30×100mm;梯度40-75% CH₃CN在H₂O中;用0.1% TFA缓冲的溶液)提纯。含纯化化合物的级分合并,并在HCl存在下冻干以获得非异构体混合物形式的标题化合物的HCl盐(总计5%)。¹H NMR(300MHz, CD₃CN, 300K) δ 1.11-2.40(m, 13H), 2.62-3.38(m, 11H), 3.61-4.09(m, 7H), 4.36-4.68(m, 2H), 4.88-5.32(m, 1H), 6.64-7.18(m, 2H), 7.34-7.62(m, 2H), 7.69-8.21(m, 2H); (ES⁺)m/z 613(M+H)⁺。

[0825] 实施例39:(7R或7S)-14-环己基-18,21-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(亚甲基氧基桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮17,17-二氧化物(A39)

[0826] 步骤1:(+)-和(-)-14-环己基-7-(羟基甲基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0827] 经由手性SFC(Chiralpak AD柱,改性剂40% MeOH,压力100巴,温度35℃)分离14-环己基-7-(羟基甲基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯(如实施例13,步骤1-2中所述制备)的对映体,以获得第一洗脱([α]_D²⁰-43.5(c=1, MeOH))和第二洗脱([α]_D²⁰+43.6(c=1, MeOH))异构体。(ES⁺)m/z 420(M+H)⁺。

[0828] 步骤2:(7R或7S)-7-({2-[苄基(甲基)氨基]乙氧基}甲基)-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸

[0829] 用30% w/v NaOH(10当量)和溴化四丁基铵(0.25当量),接着用N-苄基-2-氯-N-甲基乙铵氯化物(如实施例7步骤1中所述制备)(2.5当量)处理(+)-14-环己基-7-(羟基甲基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯(第二洗脱异构体)的甲苯溶液(0.04M)。所得溶液在65℃搅拌18小时。真空除去甲苯,将残留物导入在EtOAc中并用1N HCl(水溶液)和盐水洗涤,随后干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩,以获得油状产物,其未经进一步提纯即使用。(ES⁺)m/z 553(M+H)⁺。

[0830] 步骤3:(7R或7S)-7-({2-[苄基(甲基)氨基]乙氧基}甲基)-14-环己基-N-[(2,2-二甲氧基乙基)(甲基)氨基]磺酰基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-甲酰胺

[0831] 用DMAP(3当量)、EDC(1.5当量)和N-(2,2-二甲氧基乙基)-N-甲基磺酰胺(如实施例1步骤1中所述制备)处理(7R或7S)-7-({2-[苄基(甲基)氨基]乙氧基}甲基)-14-环己基-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸在无水的DCM中的溶液(0.06M)。该混合物在40℃搅拌2小时,随后用EtOAc稀释,用1N HCl(水溶液)、

NaHCO₃ 饱和水溶液和盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),过滤并真空浓缩以获得标题化合物。该粗材料未经进一步提纯即用于下一步骤。(ES⁺)m/z733 (M+H)⁺。

[0832] 步骤4:(7R或7S)-14-环己基-N-[(2,2-二甲氧基乙基)(甲基)氨基]磺酰基}-7-{[2-(甲基氨基)乙氧基]甲基}-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-甲酰胺

[0833] 用 AcOH(1 当量)和 Pd/C(2 当量)处理 (7R 或 7S)-7-([2-苄基(甲基)氨基]乙氧基)甲基)-14-环己基-N-[(2,2-二甲氧基乙基)(甲基)氨基]磺酰基}-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-甲酰胺的 MeOH 溶液 (0.06M)。将所得混合物在 H₂ 气氛下搅拌 12 小时。过滤该混合物,随后真空浓缩以获得标题化合物。该粗材料未经进一步提纯即用于下一步骤。(ES⁺)m/z643 (M+H)⁺。

[0834] 步骤5:(7R或7S)-14-环己基-7-{[2-(甲基氨基)乙氧基]甲基}-N-[(甲基(2-氧代乙基)氨基]磺酰基}-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-甲酰胺

[0835] 用过量 TFA 和 H₂O(各>50 当量)处理 (7R 或 7S)-14-环己基-N-[(2,2-二甲氧基乙基)(甲基)氨基]磺酰基}-7-{[2-(甲基氨基)乙氧基]甲基}-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-甲酰胺的 DCM 溶液 (0.05M)。将混合物在 40℃ 搅拌 40 分钟。使该溶液冷却至室温并用于下一步骤。(ES⁺)m/z597 (M+H)⁺。

[0836] 步骤6:(7R或7S)-14-环己基-18,21-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(亚甲基氧基桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0837] 来自前一步骤的 DCM 溶液用无水 MeOH 稀释(以产生 0.01M 的最终底物浓度),用 Et₃N 将 pH 调节至 pH 5-6。引入 NaBH₃CN(10 当量),该混合物在室温下搅拌 1 小时,随后用几滴 NaHCO₃ 饱和水溶液猝灭,并真空浓缩。通过自动化 RP-HPLC 提纯,用 MeCN/H₂O(用 0.1% TFA 缓冲)梯度洗脱。含产物的级分合并并冷冻干燥以获得白色粉末状产物(7%,经前 5 个步骤)。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆+TFA, 300K) δ 1.12-1.20(m, 1H), 1.26-1.39(m, 2H), 1.44-1.55(m, 1H), 1.63-1.74(m, 2H), 1.79-1.86(m, 1H), 1.88-2.00(m, 3H), 2.30-2.40(m, 1H), 2.65-2.75(m, 1H), 2.90(s, 3H), 3.06(s, 3H), 3.20-3.30(m, 1H), 3.37-3.43(m, 1H), 3.44-3.53(m, 3H), 3.54-3.65(m, 2H), 3.66-3.95(m, 5H), 4.40-4.48(m, 1H), 4.55-4.65(m, 1H), 7.20-7.27(m, 1H), 7.29-7.34(m, 1H), 7.36-7.43(m, 2H), 7.52-7.58(m, 1H), , 7.88(d, J8.4, 1H), 8.08(s, 1H); (ES⁺)m/z581 (M+H)⁺; [α]_D²⁰+11(c=0.1, MeOH)。

[0838] 实施例 40:(7R)-14-[(1R,2S)或(1S,2R)-2-氟代环己基]-18,21-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚丙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0839] 步骤1:(2S)-5-叠氮基-2-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基)戊-1-醇

[0840] 以如实施例 33,步骤 1-6 中对 4-溴丁酸甲酯所述类似的方式由 5-溴戊酸甲酯制备标题化合物。通过快速色谱法(9:1 至 7:3 PE:EtOAc)提纯,获得无色油状产物(38%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 300K) δ 0.03(s, 6H), 0.87(s, 9H), 1.28-1.33(m, 2H), 1.48-1.53(m, 1H), 1.53-1.61(m, 2H), 3.28-3.31(m, 2H), 3.32-3.36(m, 2H), 3.50(dd, J10.0, 5.6, 1H), 3.57(dd, J 10.0, 5.6, 1H), 4.34-4.36(m, 1H); [α]_D²⁰=-6.5(c=2.2,

CHCl₃)。

[0841] 步骤 2 : (2R)-5-叠氨基-2-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基)戊基甲磺酸酯

[0842] 以与实施例 33, 步骤 7 类似的方式处理 (2S)-5-叠氨基-2-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基)戊-1-醇以获得标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 300K) δ: 0.05(s, 6H), 0.87(s, 9H), 1.28-1.43(m, 2H), 1.56-1.63(m, 2H), 1.82-1.88(m, 1H), 3.16(s, 3H), 3.31-3.35(m, 2H), 3.52-3.62(m, 2H), 4.16(d, J 5.6, 2H)。

[0843] 步骤 3 : (7R)-7-(3-叠氨基丙基)-14-[(1R, 2S) 或 (1S, 2R)-2-氟代环己基]-7, 8-二氢-6H-吡啶并[1, 2-e][1, 5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0844] 由 3-[(1R, 2S) 或 (1S, 2R)-2-氟代环己基]-2-(2-羟基苯基)-1H-吡啶-6-羧酸甲酯(如国际专利申请 W02007054741 中所述制备)和 (2R)-5-叠氨基-2-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基)戊基甲磺酸酯, 使用对 3-叠氨基乙基类似物, 实施例 33 步骤 8-11 所述相同的方法, 制备标题化合物(总计 25%)。(ES⁺)m/z 491(M+H)⁺; [α]_D²⁰+47.9(c = 1.05, CHCl₃)。

[0845] 步骤 4 : (7R)-7-(3-氨基丙基)-14-[(1R, 2S) 或 (1S, 2R)-2-氟代环己基]-7, 8-二氢-6H-吡啶并[1, 2-e][1, 5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0846] 在 N₂ 下向 (7R)-7-(3-叠氨基丙基)-14-[(1R, 2S) 或 (1S, 2R)-2-氟代环己基]-7, 8-二氢-6H-吡啶并[1, 2-e][1, 5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯在无水 MeOH 中的溶液(0.23M)中加入乙酸(1当量), 随后加入 Pd/C(0.15 重量当量)。向反应器中的气氛充以 H₂, 并将反应在 H₂ 气氛(气球)下剧烈搅拌过夜。用 N₂ 吹扫反应物, 并经 C 盐塞过滤。滤液随后真空浓缩, 使残留物在 NaHCO₃ 饱和水溶液和 EtOAc 之间分配。合并的有机物用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩以获得标题化合物(100%), 其未经进一步提纯即使用;(ES⁺)m/z 465(M+H)⁺。

[0847] 步骤 5 : (7R)-14-[(1R, 2S) 或 (1S, 2R)-2-氟代环己基]-7-[3-(甲基氨基)丙基]-7, 8-二氢-6H-吡啶并[1, 2-e][1, 5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0848] 用甲酸 2, 2, 2-三氟乙基酯(1.5 当量)逐滴处理 (7R)-7-(3-氨基丙基)-14-[(1R, 2S) 或 (1S, 2R)-2-氟代环己基]-7, 8-二氢-6H-吡啶并[1, 2-e][1, 5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯(0.17M)的 THF 溶液并在室温下搅拌过夜。真空除去挥发物, 将残留物溶解(0.09M)在 THF 中, 用 BH₃·DMS 络合物(2M, 在 THF 中; 5 当量)逐滴处理。所得溶液在室温下搅拌 3 小时。通过小心加入 HCl/MeOH(1.25M)猝灭反应, 所得溶液回流 2 小时。随后真空除去挥发物, 该残留物在 NaHCO₃ 饱和水溶液和 EtOAc 之间分配。合并的有机物用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。粗产物未经进一步提纯即用于后继步骤(100%)。(ES⁺)m/z 479(M+H)⁺。

[0849] 步骤 6 : (7R)-7-{3-[2-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]乙基](甲基)氨基]丙基}-14-[(1R, 2S) 或 (1S, 2R)-2-氟代环己基]-7, 8-二氢-6H-吡啶并[1, 2-e][1, 5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0850] 在室温下将甲基(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(2当量)(如 Tetrahedron. 2002, 58, 1719 中所述制备)添加到 (7R)-14-[(1R, 2S) 或 (1S, 2R)-2-氟代环己基]-7-[3-(甲基氨基)丙基]-7, 8-二氢-6H-吡啶并[1, 2-e][1, 5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯(0.17M)

的 THF 溶液中,接着加入 HOAc(cat.)。1 小时后,真空除去所有挥发物,将残留物再溶解(0.17M) 在 MeOH 中。加入 NaCNBH₃(3 当量),所得溶液在室温下搅拌 2 小时。该反应用 EtOAc 稀释,并用 NaHCO₃ 饱和水溶液洗涤。合并的有机物用盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。粗产物未经进一步提纯即用于后继步骤 (100%)。MS (ES⁺)m/z636 (M+H)⁺。

[0851] 步骤 7:(7R)-14-[(1R,2S) 或 (1S,2R)-2-氟代环己基]-7-(3-{甲基[2-(甲基氨基)乙基]氨基}丙基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯

[0852] 用 TFA(25 当量)处理在 DCM 中的 (7R)-7-{3-[2-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]乙基](甲基)氨基]丙基}-14-[(1R,2S) 或 (1S,2R)-2-氟代环己基]-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯 (0.10M),在室温下搅拌过夜。随后真空除去挥发物,使残留物在 NaHCO₃ 饱和水溶液和 EtOAc 之间分配。合并的有机物用盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),过滤并真空浓缩,以获得白色泡沫状产物 (100%),其未经进一步提纯即使用。(ES⁺)m/z 536 (M+H)⁺。

[0853] 步骤 8:(7R)-7-{3-[2-[(氨基磺酰基)(甲基)氨基]乙基](甲基)氨基]丙基}-14-[(1R,2S) 或 (1S,2R)-2-氟代环己基]-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸

[0854] 由 (7R)-14-[(1R,2S) 或 (1S,2R)-2-氟代环己基]-7-(3-{甲基[2-(甲基氨基)乙基]氨基}丙基)-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸甲酯使用实施例 34 步骤 8-10 中所述的相同方法制备标题化合物 (总计 80%)。(ES⁺)m/z601 (M+H)⁺。

[0855] 步骤 9:(7R)-14-[(1R,2S) 或 (1S,2R)-2-氟代环己基]-21-甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚丙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物

[0856] 向 (7R)-7-{3-[2-[(氨基磺酰基)(甲基)氨基]乙基](甲基)氨基]丙基}-14-[(1R,2S) 或 (1S,2R)-2-氟代环己基]-7,8-二氢-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-11-羧酸 (0.05M) 的 DCM 溶液中加入 EDC(2 当量)和 DMAP(3.5 当量)。该混合物在 50℃ 搅拌 2 小时,随后冷却至室温,并用 EtOAc 稀释。该混合物用 1N HCl(水溶液),然后盐水洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥,过滤并真空浓缩。该残留物通过 RP-HPLC(Waters Sunfire 柱; MeCN/H₂O/0.1% TFA 梯度)提纯。将含纯化合物的级分合并并冻干以获得白色粉末状的产物 (20%)。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆+TFA, 300K) δ 0.98-1.14(m, 2H), 1.42-1.64(m, 5H), 1.74-1.83(m, 1H), 1.88-2.09(m, 3H), 2.20-2.27(m, 1H), 2.42-2.50(m, 1H), 2.79-2.84(m, 1H), 2.87(s, 3H), 3.10(s, 3H), 3.16-3.26(m, 2H), 3.30-3.39(m, 1H), 3.59-3.69(m, 3H), 3.84-3.98(m, 2H), 4.38-4.49(m, 2H), 5.10(dm, J_{HF} 50.7, 1H), 7.32-7.33(m, 2H), 7.47-7.48(m, 2H), 7.54-7.56(m, 1H), 7.95(d, J 8.4, 1H), 8.04(s, 1H); (ES⁺)m/z583 (M+H)⁺。[α]_D²⁰+8.1(c = 0.88, MeOH)。

[0857] 在上述细胞基 HCV 复制检验法(实施例 ii))中检验化合物 A1-A40,结果作为 IC₅₀ 活性范围报道在表 A 中。

[0858] 表 A:化合物 A1-A40 对 HCV 亚基因组复制的抑制

[0859]

化合物	IC ₅₀ (nM)	化合物	IC ₅₀ (nM)
A1	+++	A21	+++
A2	+++	A22	++
A3	+++	A23	++
A4	+++	A24	++
A5	+++	A25	+++
A6	++	A26	+++
A7	++	A27	+++
A8	+++	A28	+++
A9	++	A29	+++
A10	++	A30	++
A11	+++	A31	+++
A12	+++	A32	+++
A13	++	A33	+++
A14	+++	A34	++
A15	+	A35	+++
A16	++	A36	++
A17	++	A37	+++
A18	+++	A38	+++
A19	+++	A39	+++
A20	++	A40	+++

[0860] 活性范围：

[0861] +++ : < 25nM ; ++ : 25-150nM ; + : 150-500nM ; * > 500nM

[0862] 下表显示了这些和其它非限制性实施例中的一些：

[0863] 表 1 : 16 元大环

[0864]

实施例号	化合物名	IC ₅₀ [*] (nM)	程序	m/z (ES ⁺)
101	14- 环己基 -18,22- 二甲基 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚乙基亚氨基桥亚丙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噻唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物	++	C	565

102	(7R)-21-[2-(苄氧基) 乙基]-14- 环己基 -18,24- 二甲基 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物	+++	A, B	700
103	(7R)-14- 环己基 -21-(2- 羟乙基)-18,24- 二甲基 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物	+++	A, B	610
104	(7R)-14- 环己基 -21- 异丁基 -18,24- 二甲基 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物	+++	A, B	622
105	(7R)-14- 环己基 -21-(N,N- 二甲基甘氨酸基)-18,24- 二甲基 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物	+++	A, B	651
106	(7R)-14- 环己基 -21- 乙基 -18-(2- 羟乙基)-24- 甲基 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物	+++	A, B	624
107	(7R)-14- 环己基 -21,24- 二乙基 -18- 甲基 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物	+++	A, B	608

[0865] *HCV 亚基因组复制的抑制

[0866] 表 2 :各种大环

[0867]

实施例号	化合物名	IC ₅₀ [*] (nM)	程序	m/z (ES ⁺)
201	20-苄基-13-环己基-17,23-二甲基-6,7-二氢-5H-6,10-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吲哚并[2,1-a][2]苯并氮杂萘-14-酮 16,16-二氧化物	*	A	640
202	(7R)-14-环己基-2-氟-18,21,24-三甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吲哚并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	+++	A	598
203	(7R)-14-环己基-21-乙基-3-氟-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吲哚并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	+++	A,B	612
204	(7R)-14-环己基-21-乙基-3-氟-18-甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吲哚并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	++	A,B	598
205	(7R)-14-环己基-21-乙基-2-氟-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吲哚并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	+++	A,B	612
206	(7R)-14-环己基-21-乙基-2-氟-18-甲基-24-(吡啶-3-基甲基)-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吲哚并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	+++	A,B	689
207	(7R)-14-环己基-3-氟-21-异丙基-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吲哚并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	+++	A,B	626
208	(7R)-14-环己基-21-乙基-3-氟-18-甲基-24-[2-(甲基氨基)乙基]-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吲哚并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	++	A,B	655

[0868]

209	(7R)-14-环己基-2-氟-21-异丙基-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	+++	A,B	626
210	(7R)-14-环己基-21-乙基-3-甲氧基-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	+++	A,B	624
211	(7R)-14-环己基-21-乙基-18,24-二甲基-3-(吡啶-2-基甲氧基)-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	+++	A,B	701
212	(7R)-14-环己基-18,21,24-三甲基-4-丙基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	++	A,B	622
213	(7R)-14-环己基-21-异丙基-18,24-二甲基-4-丙基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	++	A,B	650
214	(7R)-14-环己基-21-乙基-24-(2-羟基乙基)-3,18-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	+++	A,B	638
215	(7R)-14-环己基-21-乙基-3,18,24-三甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	+++	A,B	608
216	(7R)-14-环己基-3,18,21,24-四甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	+++	A, B	594
217	(7R)-14-环己基-24-[2-(二甲基氨基)乙基]-21-乙基-18-甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧	+++	A, B	651

[0869]

	化物			
218	(7R)-14-环己基-21-异丙基-3,18,24-三甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吲哚并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	+++	A, B	622
219	(7R)-14-环己基-24-[2-(二甲基氨基)乙基]-21-乙基-4,18-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吲哚并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	+++	A, B	665
220	(7R)-14-环己基-21-[2-(二甲基氨基)乙基]-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吲哚并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	+++	A, B	637

[0870] *HCV 亚基因组复制的抑制

[0871] 表 3 :各种大环

[0872]

实施 例号	化合物名	IC ₅₀ [*] (nM)	程 序	m/z (ES ⁺)
301	(18R)-29- 环己基 -10, 17- 二甲基 -20- 氧杂 -9- 硫杂 -1, 8, 10, 13, 17- 五氮杂六环 [16. 9. 1. 1 ^{2,6} . 1 ^{3,27} . 1 ^{13,16} . 0 ^{21,26}] 三十一 -2(31), 3, 5, 21, 23, 25, 27(29) - 七烯 -7- 酮 9, 9- 二氧化物	+++	A	592
302	(3R)-31- 环己基 -2, 22- 二甲基 -5- 氧杂 -21- 硫杂 -2, 13, 20, 22, 25- 五氮杂六环 [23. 2. 2. 1 ^{3,13} . 1 ^{12,15} . 1 ^{14,18} . 0 ^{6,11}] 三十二 -6, 8, 10, 12(31), 14(30), 15, 17- 七烯 -19- 酮 21, 21- 二氧化 物	+++	A	606
303	(5R)-31- 环己基 -4, 24- 二甲基 -7- 氧杂 -23- 硫杂 -1, 4, 15, 22, 24- 五氮杂六环 [23. 2. 2. 1 ^{5,15} . 1 ^{14,17} . 1 ^{16,20} . 0 ^{8,13}] 三十二 -8, 10, 12, 14(31), 16(30), 17, 19- 七烯 -21- 酮 23, 23- 二氧 化物	+++	C	606

[0873]

304	(20R)-31-环己基-21-甲基-18-氧杂-2-硫杂-1,3,10,21,24-五氮杂六环 [22.3.2.1 ^{5,9} .1 ^{8,11} .1 ^{10,20} .0 ^{12,17}]三十二-5(32),6,8,11(31),12,14,16-七烯-4-酮-2,2-二氧化物	+++	A	592
305	(5R)-31-环己基-4,24-二甲基-7-氧杂-23-硫杂-1,4,15,22,24-五氮杂六环 [23.2.2.1 ^{5,15} .1 ^{14,17} .1 ^{16,20} .0 ^{8,13}]三十二-8,10,12,14(31),16(30),17,19-七烯-21-酮-23-二氧化物	+++	C	620
306	(20R)-31-环己基-21-甲基-18,24-二氧杂-2-硫杂-1,3,10,21-四氮杂六环 [23.2.2.1 ^{5,9} .1 ^{8,11} .1 ^{10,20} .0 ^{12,17}]三十二-5(32),6,8,11(31),12,14,16-七烯-4-酮-2,2-二氧化物	+	C	593
307	(20R)-31-环己基-21-[2-(二甲基氨基)乙基]-18,24-二氧杂-2-硫杂-1,3,10,21-四氮杂六环 [23.2.2.1 ^{5,9} .1 ^{8,11} .1 ^{10,20} .0 ^{12,17}]三十二-5(32),6,8,11(31),12,14,16-七烯-4-酮-2,2-二氧化物	+	C	650
308	(20R)-30-环己基-21-(2-氟乙基)-18-氧杂-2-硫杂-1,3,10,21,24-五氮杂六环 [22.2.2.1 ^{5,9} .1 ^{8,11} .1 ^{10,20} .0 ^{12,17}]三十一-5(31),6,8,11(30),12,14,16-七烯-4-酮-2,2-二氧化物	++	A	610

309	(20R)-21-苄基-31-环己基-18-氧杂-2-硫杂-1,3,10,21,24-五氮杂六环 [22.3.2.1 ^{5,9} .1 ^{8,11} .1 ^{10,20} .0 ^{12,17}]三十二-5(32),6,8,11(31),12,14,16-七烯-4-酮2,2-二氧化物	+	A	668
-----	---	---	---	-----

[0874] *HCV 亚基因组复制的抑制

[0875] 表 4 :各种大环

[0876]

实施例号	化合物名	IC ₅₀ [*] (nM)	程序	m/z (ES ⁺)
401	(7S)-14- 环己基 -18,24- 二甲基 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚 氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并 噻唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物	++	A	566
402	(7R)-14- 环己基 -24-[2-(二甲基氨基) 乙基]-18- 甲 基 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基氧基桥 亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噻唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物	+++	C	624
403	(7R)-4- 烯丙基 -14- 环己基 -21- 乙基 -18,24- 二甲 基 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基 桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噻唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物	++	A, B	634
404	(7R)-14- 环己基 -21- 乙基 -4- 氟 -18,24- 二甲基 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥 亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噻唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物	+++	A, B	612
405	(7R)-14- 环己基 -4- 氟 -21- 异丙基 -18,24- 二甲基 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥 亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噻唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物	+++	A, B	626
406	(7R)-14- 环己基 -21- 乙基 -18,24- 二甲基 -4-(三氟 甲基) -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨 基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噻唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物	+	A, B	662

407	(7R)-14- 环己基 -4-(环丙基甲基)-18,21,24- 三甲基 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物	+++	A, B	634
408	2-[(7R)-14- 环己基 -18,21- 二甲基 -17,17- 二环氧 -15- 氧代 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -24- 基] 乙酰胺	++	A, B	623
409	(7R)-14- 环己基 -18,21- 二甲基 -24-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物	+++	A, B	660
410	(7R)-14- 环己基 -18,24- 二甲基 -4-(吗啉 -4- 基甲基)-7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物	++	A, B	665
411	(7R)-4-(苄氧基)-14- 环己基 -18,21,24- 三甲基 -7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噁唑辛 -15- 酮 17,17- 二氧化物	++	A, B	686

[0877]

412	(7R)-14-环己基-4-甲氧基-18,21,24-三甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基甲基)咪唑并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	+++	A, B	610
413	(7R)-14-[(1R,2S)或(1S,2R)-2-氟代环己基]-18,21,24-三甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基甲基)咪唑并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	+++	A, B	598

[0878] *HCV 亚基因组复制的抑制

[0879] 表 5 :各种大环

[0880]

实施例 号	化合物名	IC ₅₀ [*] (nM)	程 序	m/z (ES ⁺)
501	14-[(1R,2S) 或 (1S,2R)-2- 氟代环己基]-18,22- 二甲基 -7,8- 二氢 -6H-7,11- (桥亚乙基氨基桥亚丙基氨基 基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噻唑 辛-15- 酮 17,17- 二氧化物	++	C	583
502	30-[(1R,2S) 或 (1S,2R)-2- 氟代环己基]-23- 甲基 -18- 氧杂 -2- 硫杂 -1,3,10,23- 四氮杂六环 [22.2.2.1 ^{5,9} .1 ^{8,11} .1 ^{10,20} .0 ^{12,17}] 三十一 -5(31),6,8,11(30),12,14,16- 七烯 -4- 酮 2,2- 二氧化物	++	A	595
503	30-[(1R,2S) 或 (1S,2R)-2- 氟代环己基]-22- 甲基 -18- 氧杂 -2- 硫杂 -1,3,10,22- 四氮杂六环 [22.2.2.1 ^{5,9} .1 ^{8,11} .1 ^{10,20} .0 ^{12,17}] 三十一 -5(31),6,8,11(30),12,14,16- 七烯 -4- 酮 2,2- 二氧化物	++	C	595
504	30- 环己基 -23- 甲基 -6- 氧杂 -22- 硫杂 -1,14,21,23- 四 氮杂六环 [22.2.2.1 ^{4,14} .1 ^{13,16} .1 ^{15,19} .0 ^{7,12}] 三十一 -7,9,11,13(30),15(29),16,18- 七烯 -20- 酮 22,22- 二氧 化物	++	C	577

[0881]

505	(7R) 或 (7S)-14- 环己基 -22- 甲基 -18- (2- 吡咯烷 -1- 基 乙基) -7, 8- 二氢 -6H-7, 11- (桥亚乙基氨基桥亚丙 基亚氨基硫代亚氨基亚甲基) 吡啶并 [1, 2-e] [1, 5] 苯 并噁唑辛 -15- 酮 17, 17- 二氧化物	++	C	648
506	(7R) 或 (7S)-14- 环己基 -22- 异丙基 -18- 甲基 -7, 8- 二氢 -6H-7, 11- (桥亚乙基亚氨基桥亚丙基亚氨基硫代亚 氨基亚甲基) 吡啶并 [1, 2-e] [1, 5] 苯并噁唑辛 -15- 酮	+++	C	593

	17, 17- 二氧化物				
507	(7R)-14- 环己基 -22-(2- 羟基乙基)-18- 甲基-7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚乙基氨基桥亚丙基氨基硫代亚氨基甲基) 吡啶并 [1,2-e][1,5] 苯并噻唑辛-15- 酮 17,17- 二氧化物	+++	C, B	595	
508	31- 环己基-18- 氧杂 -2- 硫杂 -1,3,10,24- 四氮杂六环 [22.3.2.1 ^{5,9} .1 ^{8,11} .1 ^{10,20} .0 ^{12,17}] 三十二-5(32),6,8,11(31),12,14,16- 七烯 -4- 酮 2,2- 二氧化物	++	C	577	
509	14- 环己基-21- 异丙基-18- 甲基-7,8- 二氢-6H-7,11-(桥亚丙基氨基桥亚乙基氨基硫代亚氨基甲基) 吡啶并 [1,2-e][1,5] 苯并噻唑辛-15- 酮 17,17- 二氧化物	+++	C	593	
510	(7R)-14- 环己基-4- 甲氧基-18,21- 二甲基-7,8- 二氢-6H-7,11-(桥亚丙基氨基桥亚乙基氨基硫代亚氨基甲基) 吡啶并 [1,2-e][1,5] 苯并噻唑辛-15- 酮 17,17- 二氧化物	+++	C	595	
511	(7R)-14- 环己基-18,21- 二甲基-4-(2- 吡咯烷-1- 基乙氧基)-7,8- 二氢 -6H-7,11-(桥亚丙基氨基桥亚乙基氨基硫代亚氨基甲基) 吡啶并 [1,2-e][1,5] 苯并噻唑辛-15- 酮 17,17- 二氧化物	+++	A, B	678	

[0882]

512	(7R)-14-环己基-18,21,21,24-四甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚戊基氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	+	C	593
513	(7R)-14-[(1R,2S)-2-氟代环己基]-4,18,21-三甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚丙基亚氨基桥亚乙基氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	+++	C	597
514	2-[(7R)-14-环己基-4,18,24-三甲基-17,17-二氢氧-15-氧代-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基氨基桥亚乙基亚氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-21-基]-N,N-二甲基乙酰胺	+++	A, B	665
515	(7R)-14-环己基-4,18,24-三甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基亚氨基桥亚乙基氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	+++	A	580

516	(7R)-14-环己基-4,18,21,24-四甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基氨基桥亚乙基氨基)硫代氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	+++	A, B	594
517	(7R)-14-环己基-4,18,24-三甲基-21-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 甲基]-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基氨基桥亚乙基氨基)硫代氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	+++	A, B	674
518	(7R)-14-环戊基-18,21,24-三甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基氨基桥亚乙基氨基)硫代氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	+++	A, B	566
519	(7R)-14-环己基-4-甲氧基-18,24-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚胺桥亚乙基氨基桥亚乙基氨基)硫代氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	++	C	597
520	(7R)-14-环己基-4,18,21-三甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚丙基氨基桥亚乙基氨基)硫代氨基亚甲基) 吡啶并 [1,2-e] [1,5] 苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	+++	C	579

521	(7R)-14-环己基-4,18,22-三甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚乙基氨基桥亚丙基氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	+++	C	579
522	(7R)-14-环己基-22-[2-(二甲基氨基)乙基]-4,18-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚乙基氨基桥亚丙基氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	+++	C	636
523	(20R)-30-环己基-15-甲氧基-23-甲基-18-氧杂-2-硫杂-1,3,10,23-四氮杂六环 [22.2.2.1 ^{5,9} .1 ^{8,11} .1 ^{10,20} .0 ^{12,17}]三十一-5(31),6,8,11(30),12,14,16-七烯-4-酮 2,2-二氧化物	+++	C	607
524	(7R)-14-环己基-20,20-二氟-3-甲氧基-18,22-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚乙基氨基桥亚丙基氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噁唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	+	C	631

[0883]

525	(7R)-14-环己基-20-氟-3-甲氧基-18,22-二甲基-7,8-二氢-6H-7,11-(桥亚乙基氨基桥亚丙基氨基硫代亚氨基亚甲基)吡啶并[1,2-e][1,5]苯并噻唑辛-15-酮 17,17-二氧化物	+++	C	613
-----	--	-----	---	-----

[0884] *HCV 亚基因组复制的抑制